

**DIE DOSISABHÄNGIGE WIRKUNG VON ALLOPURINOL
AUF PLASMAHARNSÄUREKONZENTRATION UND
RENALE OROTSÄUREAUSSCHIEDUNG
UNTER ORALER PURINZUFUHR**

DANYLO KUBRYK

1986

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Vorstand: Professor Dr. N. Zöllner

DIE DOSISABHÄNGIGE WIRKUNG VON ALLOPURINOL AUF PLASMA-
HARNSÄUREKONZENTRATION UND RENALE OROTSÄUREAUSSCHIEDUNG
UNTER ORALER PURINZUFUHR

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität in München

vorgelegt von
Danylo Kubryk
München 1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. W. Gröbner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. N. Zöllner
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 08. 04. 1986	

- Inhalt -

	Seite
1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Purin- und Pyrimidinstoffwechsel und deren Beeinflussung durch Allopurinol	2
2.1. Synthese, Abbau und Ausscheidung der Purine	2
2.2. Synthese und Abbau der Pyrimidine	6
2.3. Epidemiologie der Plasma-Harnsäurekonzentration	8
2.4. Einflüsse von Allopurinol auf den Purin- und Pyrimidinstoffwechsel	10
2.4.1. Einfluß auf den Purinstoffwechsel	10
2.4.2. Beeinflussung des Pyrimidinstoffwechsels durch Allopurinol	13
3. Eigene Untersuchungen	16
3.1. Methodik	16
3.1.1. Versuchspersonen	16
3.1.2. Diät	16
3.1.2.1. Berechnung des Kalorienbedarfs	16
3.1.2.2. Zusammensetzung der Formeldiät	18
3.1.2.3. Ribonukleinsäure(RNS)- Zulage	18
3.1.2.4. Weitere Zusätze zur Diät	18
3.1.2.5. Allopurinoldosierung und Gruppeneinteilung	19
3.1.3. Versuchsablauf	20
3.1.4. Methoden	22
3.1.4.1. Harnsäure im Plasma	22
3.1.4.2. Orotsäure im Urin	25
3.1.4.3. Kreatininbestimmung	29
3.1.5. Ermittlung der Ergebnisse	30
3.2. Ergebnisse	30
3.2.1. Plasma-Harnsäurekonzentration	30
3.2.2. Renale Orotsäureausscheidung	39
3.2.3. Renale Kreatininausscheidung	39

	Seite
4. Diskussion	46
4.1. Plasma-Harnsäurekonzentration	46
4.2. Renale Orotsäureausscheidung	55
5. Zusammenfassung	61
6. Literaturverzeichnis	63

1. Einleitung und Problemstellung

Für die Dauertherapie der Gicht durch Senkung der Plasma-Harnsäurekonzentration sind in den letzten Jahrzehnten eine Reihe von Pharmaka gefunden worden. Die Senkung der Plasma-Harnsäurekonzentration läßt sich auf zwei Wegen erreichen: zum einen durch Hemmung der Harnsäure-Rückresorption in den proximalen Nierentubuli (urikosurische Therapie), zum anderen durch Hemmung der Harnsäurebildung mittels Allopurinol.

Die Auswirkungen einer Allopurinolmedikation auf die Plasma-Harnsäurekonzentration und die Ausscheidung von Harnsäure, Oxipurinen und Orotsäure wurden von zahlreichen Autoren beschrieben (z. B. GAMP et al., 1966; RUNDLES, 1966; ZÖLLNER, 1966; FOX, I.H., et al., 1970; KELLEY et al., 1970a). Mehrere Untersucher simulierten bei ihren Versuchspersonen eine Hyperurikämie, indem sie hohe Dosen von Ribonukleinsäure zur purinfreien Basisdiät zulegten (NUGENT und TYLER, 1959; SEEGMILLER et al., 1962; WASLIEN et al., 1968). In den meisten Fällen wurden den Versuchspersonen dabei trotz unterschiedlichen Körperbaus einheitliche Dosen von Allopurinol und Ribonukleinsäure verabreicht. Daraus resultieren unterschiedliche Konzentrationen der genannten Substanzen an den Wirkorten und somit interindividuell unterschiedlich starke Effekte. Dadurch wird insbesondere die Vergleichbarkeit der Meßergebnisse bei männlichen und weiblichen Versuchspersonen beeinträchtigt.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Dosisabhängigkeit der Allopurinolwirkung auf Plasma-Harnsäurekonzentration und renale Orotsäureausscheidung mit und ohne Zufuhr von Ribonukleinsäure untersucht. Durch Dosierung nach der Körperoberfläche war eine bessere interindividuelle Vergleichbarkeit der Meßwerte gegeben.

2. Purin- und Pyrimidinstoffwechsel und deren Beeinflussung durch Allopurinol

2.1. Synthese, Abbau und Ausscheidung der Purine

Die wichtigsten Reaktionsschritte der Purinbiosynthese sind in Abbildung 1 dargestellt. Als Endprodukte entstehen hierbei die Nukleotide Inosin-5'-Monophosphat (IMP), Adenosin-5'-Monophosphat (AMP) und Guanosin-5'-Monophosphat (GMP). Große Bedeutung kommt der Pyrophosphorylierung der beiden letztgenannten Nukleotide zu, wobei die entsprechenden Triphosphate ATP und GTP entstehen.

Die Purinbiosynthese wird durch zwei Mechanismen reguliert: Zum einen üben die Nukleotide IMP, AMP und GMP eine Rückkopplungshemmung auf das geschwindigkeitsbestimmende Enzym PRPP-Amidotransferase aus (CASKEY et al., 1964), zum anderen wirkt eine Verminderung des Vorrats an 5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat (PRPP) hemmend auf die Synthese (GRÖBNER und ZÖLLNER, 1975a).

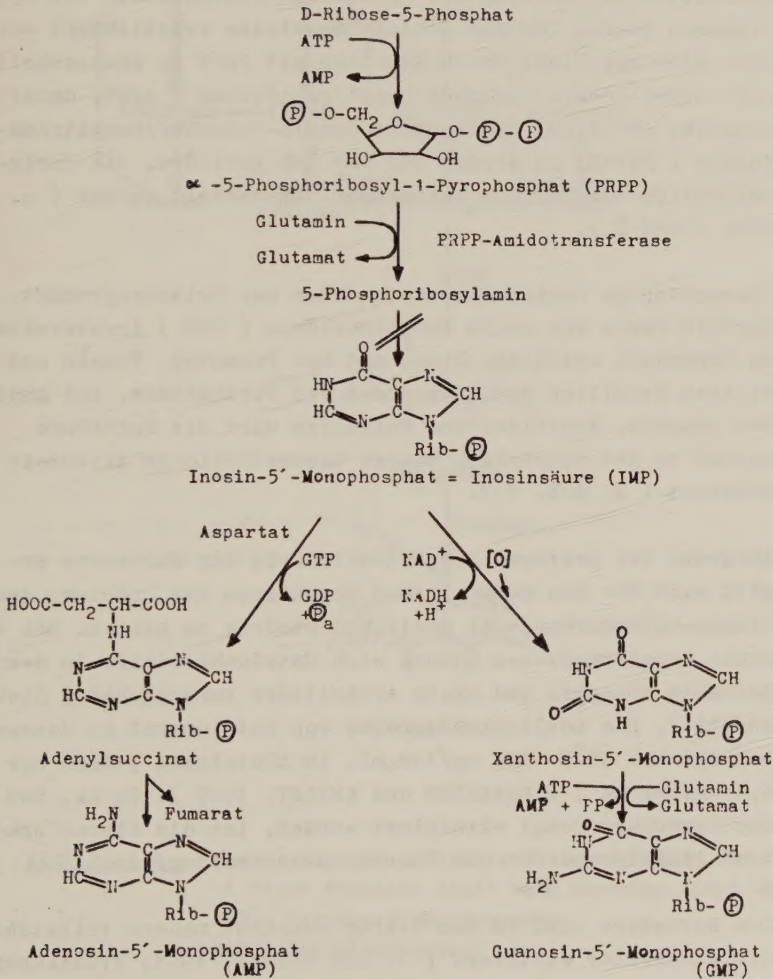


Abbildung 1: Purinsynthese (modifiziert nach ZÖLLNER, 1950)

Aus den Purinnukleotiden entstehen durch Dephosphorylierung die entsprechenden Nukleoside. Aus diesen werden durch hydrolytische Spaltung die Purinbasen freigesetzt. Die Purinbasen können für die Nukleotidsynthese reutilisiert werden. Dies geschieht durch Reaktion mit PRPP in Anwesenheit der Enzyme Adenin-Phosphoribosyltransferase (APRT; dabei entsteht AMP) und Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPRT; es werden IMP und GMP gebildet. Die Purinnukleotide können auch ineinander umgewandelt werden (s. Abb. 1 und 2).

Überschüssige Purinbasen werden über das Zwischenprodukt Xanthin durch das Enzym Xanthinoxidase (XOD) irreversibel zu Harnsäure oxidiert. Diese ist bei Primaten, Vögeln und einigen Reptilien das Endprodukt des Purinabbaus. Bei anderen Säugern, Reptilien und Mollusken wird die Harnsäure weiter zu dem wesentlich besser wasserlöslichen Allantoin abgebaut (s. Abb. 2).

Aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit der Harnsäure ergibt sich für den menschlichen Organismus das Problem, den Plasma-Harnsäurespiegel möglichst niedrig zu halten. Bei zu hohen Konzentrationen können sich Natriumkristalle in den Gelenken ablagern und akute Arthritiden verursachen (Gichtanfall). Die Löslichkeitsgrenze von Natriumurat in Wasser beträgt bei 37°C 120 mg/100 ml, im Blutplasma jedoch nur 6,4 mg/100 ml (WINGAARDEN und KELLEY, 1983). Da ca. 80% der Harnsäure renal eliminiert werden, ist die Nierenfunktion limitierend für die Harnsäureausscheidung.

Die Harnsäure wird in den Nieren zunächst nahezu vollständig glomerulär filtriert (YÜ und GUTMAN, 1953; WINGAARDEN und KELLEY, 1983), daraufhin größtenteils tubulär rückresorbiert, schließlich aktiv sezerniert und zuletzt teilweise nochmals rückresorbiert (STEELE, 1973).

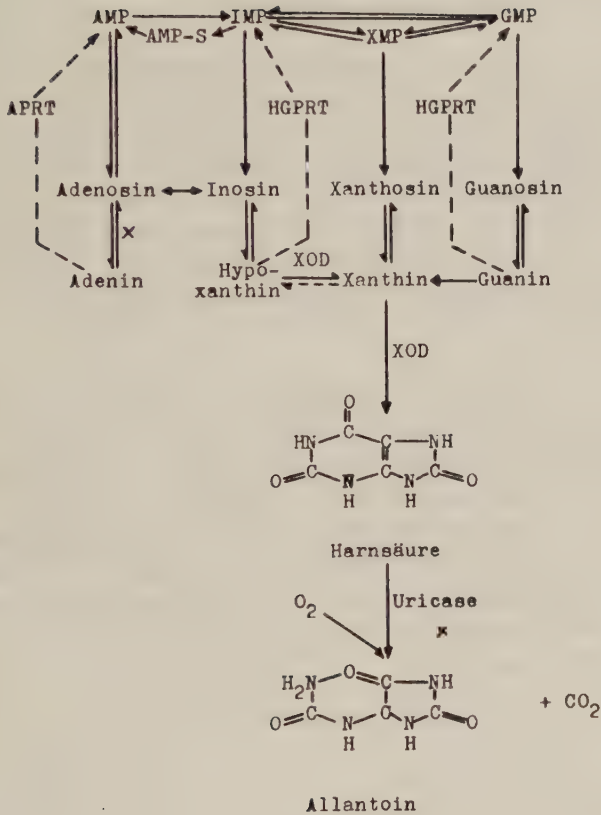


Abbildung 2 : Purinzyklus (modifiziert nach ZÖLLNER, 1960)
 * diese Reaktion läuft beim Menschen nicht ab
 XMP = Xanthin-5'-Monophosphat
 XOD = Xanthinoxidase

2.2. Synthese und Abbau der Pyrimidine

Die Pyrimidinbiosynthese beginnt mit dem Aufbau von Orotsäure aus Carbamylphosphat und Asparaginsäure in drei Schritten. Aus Orotsäure entsteht durch Bindung von PRPP und Abspaltung von Pyrophosphat in Anwesenheit von Orotat-Phosphoribosyltransferase (OPRT) das Nukleotid Orotidin-5'-Monophosphat, das zu Uridin-5'-Monophosphat decarboxyliert wird (Orotidyldecarboxylase, ODC). UMP ist die Ausgangssubstanz für die Synthese der weiteren Pyrimidine (s. Abb. 3).

Der Abbau der Pyrimidine verläuft über Uracil und Thymin als Umkehr der Biosynthese (SMITH, 1963). Auch hier existiert ein Reutilisationsmechanismus, der im einzelnen jedoch noch nicht geklärt ist (LÖFFLER, 1975). Uracil und Thymin werden weiter in β -Alanin und β -Aminoisobuttersäure gespalten, die schließlich bis zu Ammoniak und Kohlendioxid aufgespalten werden. Eine Speicherkrankheit des Pyrimidinstoffwechsels entsprechend der Gicht ist beim Menschen nicht bekannt.

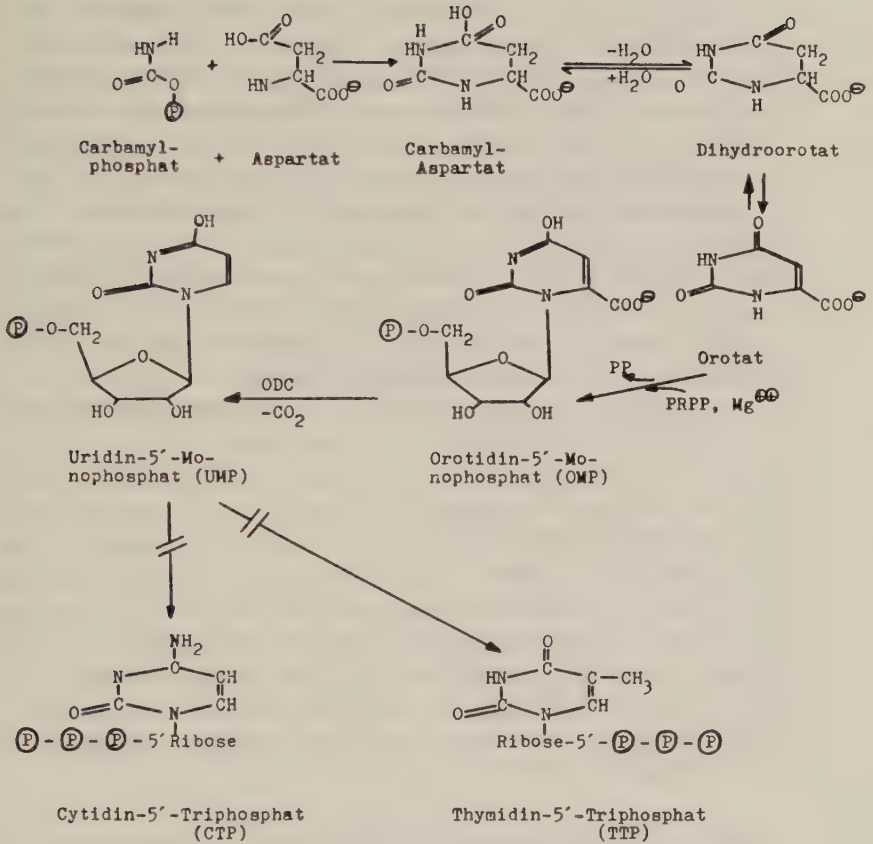


Abbildung 3 : Biosynthese der Pyrimidinnukleotide
(modifiziert nach LÖFFLER, 1985)

2.3. Epidemiologie der Plasma-Harnsäurekonzentration

Die Abgrenzung der Hyperurikämie von einer Normourikämie läßt sich auf drei Arten treffen: nach statistischen, physikochemischen und klinischen Gesichtspunkten, wovon die beiden letzteren klinisch relevant sind. Physikochemisch kann mit der Löslichkeitsgrenze von 6,4 mg/100 ml bei 37°C eine exakte obere Normgrenze der Plasma-Harnsäurekonzentration angegeben werden. In Übereinstimmung damit steht die klinische Erfahrung, daß Gichtanfälle unterhalb einer Plasma-Harnsäurekonzentration von 6,5 mg/100 ml praktisch nicht vorkommen, außer zu Beginn einer die Harnsäurekonzentration senkenden Therapie (LÖFFLER, 1980). Patienten mit Gicht weisen stets eine Hyperurikämie auf, jedoch leidet nicht jeder Patient mit Hyperurikämie an Gicht.

Als statistische Normalwerte der Plasma-Harnsäurekonzentration ermittelte ZÖLLNER (1963) für Männer 2,63 - 6,80 mg/100 ml (Mittelwert 4,66 mg/100 ml), für Frauen 2,0 - 6,35 mg/100 ml (Mittelwert 4,05 mg/100 ml). Hierbei wurden 265 Männer und 119 Frauen ohne vorherige Auswahl untersucht und die extremen 5% der Werte aus der Berechnung ausgeschlossen. Die Beobachtung, daß Frauen vor der Menopause niedrigere Plasma-Harnsäurekonzentrationen aufweisen als Männer, steht in Einklang mit der geringeren Gichthäufigkeit. Auch Männer haben unter Östrogenzufuhr niedrigere Harnsäurewerte, bei Frauen nach der Menopause steigen diese signifikant an (ZÖLLNER, 1980).

Neben den Faktoren Alter und Geschlecht spielen für die Ausbildung einer Hyperurikämie vor allem Ernährungsfaktoren eine entscheidende Rolle. Es besteht eine deutliche Korrelation zwischen Körpergewicht (in Prozent des Idealgewichtes) und Plasma-Harnsäurekonzentration, die mit dem relativen Gewicht zunimmt (PHOON und PINCHERLE, 1972). Epidemiologische Untersuchungen zeigten in einigen Fällen erhebliche Unter-

schiede, wenn gleiche Rassen oder Stämme unter verschiedenen Lebensbedingungen untersucht wurden (MIKKELSEN, 1976). So fand man bei den in Nordamerika lebenden Filipinos eine um 0,9 mg/100 ml höhere durchschnittliche Plasma-Harnsäurekonzentration als bei den Einheimischen der Philippinen. Dies zeigt, daß Ernährungsgewohnheiten für die Ausbildung einer Hyperurikämie ausschlaggebender sind als rassische Unterschiede. Eine genetische Disposition spielt vor allem bei der primären Gicht eine Rolle, zur Manifestation von Hyperurikämie und Gicht ist jedoch zusätzlich eine unzweckmäßige Ernährung notwendig (ZÖLLNER, 1980). Die Disposition zur häufigen Form der primären Gicht wird dominant mit geringer Penetranz vererbt; einige seltene Enzymdefekte, die ebenfalls zur Gicht führen können, folgen anderen Erbgängen (ZÖLLNER, 1980).

2.4. Einflüsse von Allopurinol auf den Purin- und Pyrimidinstoffwechsel

2.4.1. Einfluß auf den Purinstoffwechsel

Allopurinol (4-Hydroxypyrazolo-(3,4-d)-Pyrimidin) ist ein kompetitiver Hemmstoff der Xanthinoxidase (WYNGAARDEN et al., 1965; WATTS et al., 1965; GAMP et al., 1966; RUNDLES, 1966; ZÖLLNER, 1967). Es wird mit Hilfe der Xanthinoxidase selbst zu Oxipurinol (4,6-Dihydroxypyrazolo-(3,4-d)-Pyrimidin) oxidiert, welches ein stärkerer und länger wirksamer Hemmstoff des Enzyms ist als Allopurinol (ELION et al., 1966). Wie aufgrund des Wirkungsmechanismus zu erwarten ist, sind bei mit Allopurinol behandelten Personen ein Rückgang der renalen Harnsäureausscheidung sowie ein Anstieg der renalen Ausscheidung der sog. Oxipurine, Xanthin und Hypoxanthin, zu beobachten. Der Anstieg der Oxipurine kompensiert bei den meisten Personen jedoch nicht den Abfall der renalen Harnsäureausscheidung; als Erklärung hierfür werden eine hemmende Wirkung des Allopurinols auf die Purinbiosynthese diskutiert (CASKEY et al., 1964; McCOLLISTER et al., 1964; FOX, R.M., et al., 1970; HOLMES et al., 1973; KELLEY et al., 1973) sowie ein Verlust von Oxipurinen aus der exogenen Purinzufuhr über den Darm (GRÖBNER und ZÖLLNER, 1975a).

Für die Hemmung der Purinbiosynthese durch Allopurinol werden folgende Mechanismen diskutiert:

1. Negative Rückkopplungshemmung durch Inosin-5'-Monophosphat und Guanosin-5'-Monophosphat:

Allopurinol hemmt die Oxidation von Hypoxanthin und Xanthin zu Harnsäure. Daher reichern sich diese Metabolite im Extrazellulärraum an, und auch die physiologischerweise ablaufende Reaktion von Hypoxanthin und Guanin mit PRPP zu IMP bzw. GMP findet in erhöhtem Ausmaß statt.

IMP, GMP und das aus IMP entstehende AMP sind allosterische Inhibitoren der PRPP-Amidotransferase, welche die geschwindigkeitsbestimmende Reaktion der Purin-

biosynthese von PRPP und Glutamin zu Phosphoribosylamin katalysiert (CASKEY et al., 1964; HOLMES et al., 1973; KELLEY et al., 1973). Bei Patienten mit Lesch-Nyhan-Syndrom (vollständigem HGPRT-Mangel) findet die Reaktion von Hypoxanthin und Guanin zu IMP und GMP nicht statt. Daher sinkt bei diesen Patienten unter Allopurinol- die renale Harnsäureausscheidung zwar ab, die renale Ausscheidung von Xanthin und Hypoxanthin steigt jedoch in äquimolarer Menge an (BEARDMORE et al., 1970).

2. Negative Rückkopplung durch Allopurinol-Ribonukleotid und Oxipurinol-Ribonukleotid:

Nur etwa 3 - 10 % des eingenommenen Allopurinols erscheinen unverändert im Urin (ELION et al., 1966). Der größte Teil wird in vivo in einer durch Xanthinoxidase katalysierten Reaktion zu Oxipurinol oxidiert (GRÖBNER und ZÖLLNER, 1975a). In kleineren Mengen entstehen Allopurinol-Ribonukleosid und Allopurinol-Ribonukleotid (KRENITSKY et al., 1967) sowie Oxipurinol-Ribonukleosid und Oxipurinol-Ribonukleotid (GRÖBNER und ZÖLLNER, 1975a). Wie in vitro-Untersuchungen zeigten, sind Allopurinol-Ribonukleotid und Oxipurinol-Ribonukleotid Hemmstoffe der PRPP-Amidotransferase und somit der Purinbiosynthese (MCCOLLISTER et al., 1964; HOLMES et al., 1973).

3. Verbrauch von Phosphoribosyl-Pyrophosphat (PRPP):

Wie bereits ausgeführt, ist PRPP Substrat des geschwindigkeitsbestimmenden Reaktionsschrittes der Purinbiosynthese. Daher hemmt jede PRPP verbrauchende Reaktion den Purinaufbau. Die unter 1. und 2. angegebenen Mechanismen erfordern PRPP, das damit für die Biosynthese des Purinrings nicht mehr zur Verfügung steht.

Nach den Untersuchungen von GRÖBNER und ZÖLLNER (1970) beeinflußt Allopurinol die endogene und exogene Uratquote in unterschiedlich starkem Ausmaß. Während bei Einnahme von 400 mg Allopurinol/d der Anteil der renalen Harnsäureausscheidung an den endogen synthetisierten Purinen noch 44% beträgt, wird die Harnsäureproduktion aus exogenen Purinen bei der gleichen Allopurinoldosis nach ihren Untersuchungen vollständig unterdrückt. Eine einfache Erklärung für diese Tatsache bietet die Annahme, daß Allopurinol während seiner Resorption im Dünndarmepithel angereichert wird und dort eine nahezu quantitative Hemmung der Xanthinoxidase bewirkt. Es ist noch nicht vollständig geklärt, ob und in welchem Umfang die sich anreichernden Oxipurine ins Darmlumen diffundieren und dort bakteriell abgebaut werden.

2.4.2. Beeinflussung des Pyrimidinstoffwechsels durch Allopurinol

Unter Einnahme von Allopurinol kommt es zu einer deutlichen Erhöhung der renalen Ausscheidung von Orotidin (FOX, R.M., et al., 1970) und Orotsäure (KELLEY und BEARDMORE, 1970). (Beide Stoffe werden im folgenden vereinfachend als Orotsäure bezeichnet). Die Autoren führten diese Effekte auf eine Hemmung der Orotidyl-Decarboxylase (ODC) zurück, also des Enzyms, welches die Umwandlung von Orotidin-5'-Monophosphat zu Uridin-5'-Monophosphat katalysiert. Die hemmenden Substanzen sind nach KELLEY und BEARDMORE (1970) Allopurinol-Ribonukleotid und Xanthosin-5'-Monophosphat. Beide Stoffe werden in Gegenwart von PRPP mit Hilfe von HGPRT synthetisiert. Trotzdem konnte auch bei Patienten ohne HGPRT-Aktivität (Lesch-Nyhan-Syndrom) eine Zunahme der Orotsäureausscheidung nach Verabreichung von Allopurinol beobachtet werden (BEARDMORE et al., 1970; FOX et al., 1971). Dies konnte mit den bisherigen Untersuchungen allein nicht erklärt werden. Weitere Arbeiten von BEARDMORE et al. (1971) ergaben, daß in vivo wahrscheinlich auch zwei Oxipurinol-Ribonukleotide an der Hemmung der ODC beteiligt sind, nämlich 1-Oxipurinol-Ribonukleotid und 7-Oxipurinol-Ribonukleotid (vgl. Abb. 4).

Die sich vor dem Enzymblock anreichernde Orotsäure wird zum größten Teil in Orotidin-5'-Monophosphat überführt, was unter Verbrauch von PRPP geschieht. Dieser Mechanismus trägt möglicherweise zur Hemmung der Purinbiosynthese bei. Mit dieser Theorie sind die Beobachtungen von DELBARRE und AUSCHER (1963) vereinbar, wonach bei Zufuhr von Orotsäure eine Abnahme der Serum-Harnsäurekonzentration auftritt, und die von RAJALAKSHMI et al. (1968) sowie KELLEY et al. (1970a) nachgewiesene Hemmung der Purinbiosynthese durch Orotsäure. Die Abnahme der Serumharnsäure unter Orotsäurezufuhr kann allerdings auch mit der urikosurischen Wirkung dieser Substanz erklärt werden (KELLEY et al., 1970a).

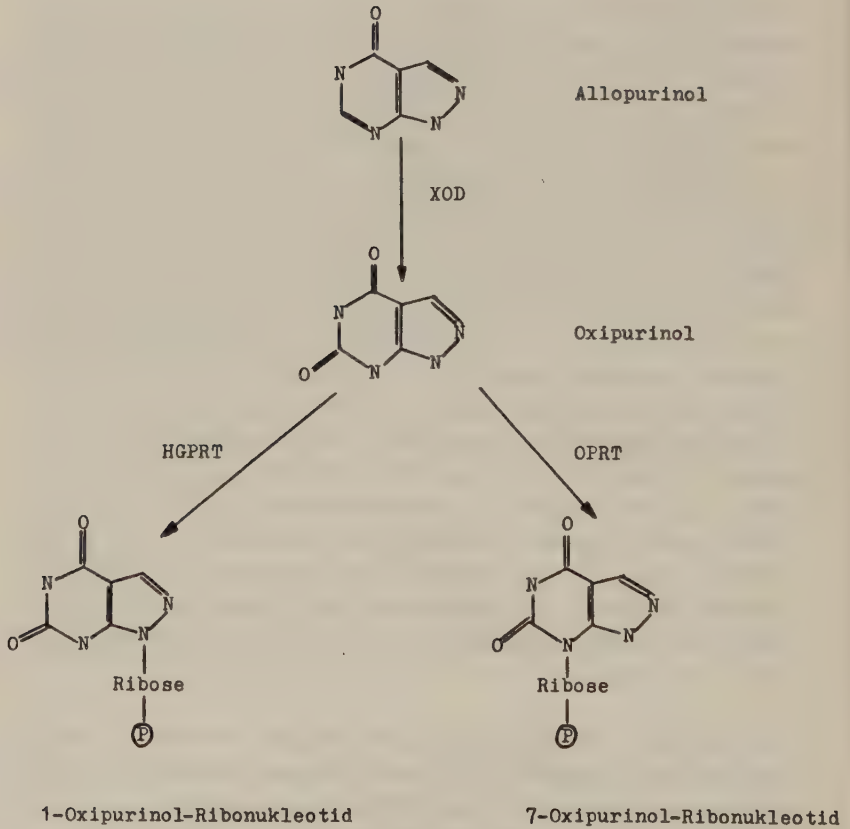


Abbildung 4: Die Umwandlung von Allopurinol in Oxipurinol und dessen Ribonukleotid-Derivate
(nach GRÖBNER und ZÖLLNER, 1975b)

Wie ZÖLLNER und GRÖBNER (1971) berichteten, führt die Einnahme von Ribonukleinsäure (RNS) zu einer deutlichen Abnahme der Allopurinol-induzierten Orotazidurie. Dies erfolgt nach Meinung der Autoren aufgrund einer Hemmung der Pyrimidinbiosynthese durch exogene Pyrimidinderivate und/oder dadurch, daß RNS die Bildung der ODC-Hemmstoffe vermindere, möglicherweise durch Verbrauch der PRF1-Vorräte. Für die erstgenannte Vorstellung spricht die klinische Beobachtung, daß bei hereditärer Orotazidurie die Verabreichung von Uridin-5'-Monophosphat oder dessen Nukleotid die Orotsäureausscheidung hemmt (HUGULEY et al., 1959; BECROFT und PHILLIPS, 1965). Für eine Hemmung der Pyrimidinbiosynthese durch exogene Pyrimidinderivate spricht auch die Verminderung der Allopurinol-induzierten Orotazidurie durch Verabreichung von RNS-Hydrolysat, Uridin- und Cytidin-Monophosphat. Auch Zufuhr von Guanosin-5'-Monophosphat zeigt diese Wirkung (ZÖLLNER et al., 1975).

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Methodik

3.1.1. Versuchspersonen

Der Versuch wurde mit acht gesunden Versuchspersonen, sieben männlichen und einer weiblichen, durchgeführt. Vor Beginn der Untersuchungen wurden bei allen Personen Kreatinin, Harnstoff-N, Kalium, alkalische Phosphatase, GPT und GGT im Serum sowie ein rotes Blutbild, Leukozyten und Urinstatus überprüft. Sämtliche Werte lagen im Normbereich (Bestimmungen im Zentrallabor der Poliklinik der Universität München).

Die Daten der einzelnen Versuchspersonen sowie tägliche RNS- und Allopurinoldosierung sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

3.1.2. Diät

3.1.2.1. Berechnung des Kalorienbedarfs

Bei bekannter Körpergröße und bekanntem Gewicht wurde die Körperoberfläche jeder Versuchsperson aus dem Nomogramm nach DU BOIS und DU BOIS (1916) entnommen. Aus Körperoberfläche, Alter und Geschlecht der Probanden läßt sich nach der Tabelle von BOOTHBY und DU BOIS (1954) der individuelle Tagesgrundumsatz berechnen. Zur Bestimmung des tatsächlichen Kalorienbedarfs (Arbeitsumsatz) ist der Grundumsatz mit dem Faktor 1,6 - 1,8 zu multiplizieren (ZÖLLNER, 1957), sofern die Versuchsperson leichte körperliche Arbeit leistet. Bei der Versuchsperson 6 wurde aufgrund schwererer körperlicher Arbeit (Bedienen industrieller Maschinen, Tragen von Kisten in einer Fabrik) der Faktor 1,8 angewandt. Sport und unnötige Belastung waren den Probanden untersagt. Die Bilanz von Nahrungsaufnahme und -verbrauch wurde durch tägliches Wiegen überprüft. Es traten keine wesentlichen Gewichtsänderungen auf (0 - 2,7% des Ausgangsgewichtes).

Tabelle 1: Daten der einzelnen Versuchspersonen und Dosierung von Ribonukleinsäure (4 g/1,73 m² x d) und Allopurinol

Versuchsperson	Gruppe I (250 mg Allopurinol/m ²)				Gruppe II (500 mg Allopurinol/m ²)			
	1	2	3	4	5	6	7	8
Name	M.L.	T.D.	D.K.	W.K.	P.P.	K.W.	T.K.	W.B.
Geschlecht	♀	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂
Alter (Jahre)	20	19	22	20	19	19	21	28
Größe (cm)	163	178	179	189	174	193	170	180
Gewicht (kg)	63,0	67,5	71,5	78,0	67,5	72,0	66,0	82,0
Körperoberfl.(m ²)	1,67	1,84	1,89	2,07	1,81	2,00	1,77	2,01
Energiebedarf (kcal/d)	2.405	3.010	3.020	3.360	2.965	3.475	2.850	3.090
RNS-Dosis (g/d)	3,86	4,25	4,37	4,79	4,19	4,62	4,09	4,62
Allopurinol-Dosis (mg/d)	417,5	460,0	472,5	517,5	905,0	1.000	885,0	1.000

3.1.2.2. Zusammensetzung der Formeldiät

Die pro Versuchsperson erforderliche Kalorienmenge wurde zu 15% auf Eiweiß, zu 30% auf Fett und zu 55% auf Kohlenhydrate verteilt. Als Rohstoffe dienten Magermilchsprühpulver (MMSF; Bayerische Milchindustrie, Landshut), welches 33% Protein, 47% Kohlenhydrate und 0,73% Fett enthielt; ferner Maltodextrin (Maizena, Hamburg) mit 94,5% Kohlenhydraten und 5,5% Wasser sowie Livio-Speiseöl (Union Deutsche Lebensmittelwerke, Hamburg), das zu nahezu 100% aus Fett besteht. Unter Berücksichtigung des Brennwertes von Eiweiß und Kohlenhydraten von 4,1 kcal/g bzw. des Fettes von 9,3 kcal/g konnten aus diesen Daten die notwendigen Tagesmengen der einzelnen Stoffe für jede Versuchsperson errechnet werden. Die Rohstoffe wurden, je nach Menge, mit 500 bis 750 ml Wasser gemischt, und die Diät in drei gleiche Portionen geteilt, die früh, mittags und abends jeweils vollständig einzunehmen waren.

3.1.2.3. Ribonukleinsäure(RNS)- Zulage

Es wurde Ribonukleinsäure aus Hefe (Boehringer Mannheim) verabreicht. Die Dosis von 4 g/1,73 m² Körperoberfläche wurde in Oblatenkapseln gefüllt und in gleichen Portionen mit den Mahlzeiten eingenommen.

3.1.2.4. Weitere Zusätze zur Diät

Als Geschmackskorrigentien waren Zimt, wenige Tropfen Mandelaroma bzw. Vanilleextrakt und Natrium-Cyclamat erlaubt. Jede Versuchsperson erhielt täglich eine Kapsel Multibionta forte^R (Merck, Darmstadt), außerdem durfte täglich ein Apfel von max. 100 g gegessen werden. An Getränken waren Wasser, Mineralwasser, Tee und Kaffee zugelassen.

Die Einnahme von Pharmaka war untersagt, in den folgenden Fällen war sie jedoch nicht zu umgehen:

Versuchsperson 1: An den Tagen 14 bis 18 der 1. Versuchsperiode Behandlung einer Bronchitis mit Bisolvon^R (Bromhexin-Hydrochlorid; Thomae GmbH), 5 Tabl./d.

Versuchsperson 5: An den Tagen 7 bis 18 der 1. Versuchsperiode Behandlung einer Pharyngitis und Laryngitis mit Laryngsan^R (Opfermann Arzneimittel), 5-10 Tr./2 h.

Versuchsperson 6: Behandlung einer fieberhaften Erkältung mit Bronchitis, Laryngitis und Pharyngitis in zwei Schüben: An den Tagen 8 bis 11 der 2. Versuchsperiode mit Novalgin^R (Metamizol; Hoechst), 10 Tr./2 h, und Tonsilase^R (enthält Bacitracin, Papain, Lysozym-HCl und Cetidylpyridiniumchlorid; Pejo GmbH), 2 Lutschtabletten/d;
an den Tagen 12 bis 18 der 2. Versuchsperiode Behandlung mit Eusaprim forte^R (enthält pro Kapsel 160 mg Trimethoprim und 800 mg Sulfamethoxazol; Wellcome AG), 2 Kapseln/d.

Im Falle der Versuchsperson 1 kann eine Beeinflussung der Meßwerte von Plasma-Harnsäurekonzentration und renaler Ausscheidung von Orotsäure, Harnsäure und Oxipurinen durch die Behandlung mit Bisolvon^R nicht ausgeschlossen werden. Die Wirkungen von Allopurinol auf die genannten Meßgrößen zeigten sich an den Tagen der Einnahme von Bisolvon^R stark rückläufig. Da die erwartete Senkung der Plasma-Harnsäurekonzentration und Erhöhung der renalen Orotsäureausscheidung erst nach der Einnahme von Bisolvon^R stagnierten, wurden deren Meßwerte für die Tage 14 bis 18 der 1. Versuchsperiode extrapolativ abgeschätzt (vgl. Tab. 3 und 6).

3.1.2.5. Allopurinoldosierung und Gruppeneinteilung

Jeweils ab dem 11. Tag jeder Versuchsperiode nahmen die Versuchspersonen täglich Allopurinol ein. Die acht Versuchspersonen

sonen wurden in zwei Gruppen zu je vier so aufgeteilt, daß zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse die durchschnittliche Körperoberfläche der Gruppen etwa gleich war. Die erste Gruppe erhielt eine Allopurinoldosis von 250 mg/m^2 Körperoberfläche, die zweite Gruppe eine Dosis von 500 mg/m^2 . Allopurinol (in Pulverform; Deutsche Wellcome AG) wurde ebenfalls in Oblatenkapseln eingewogen und als Einzeldosis morgens nach der ersten Mahlzeit eingenommen.

3.1.3. Versuchsablauf

Der Versuch erstreckte sich über zweimal 18 Tage, zwischen denen drei Wochen Ruhepause lagen. Der ersten Versuchsperiode (Tag 1, 2, ... 18) ging eine dreitägige Vorperiode (Tag -3, -2, -1) voraus, während der die Versuchspersonen Normalkost zu sich nahmen. Während der Versuchsperioden bestand die Ernährung aus der beschriebenen purinfreien Formeldiät, in der zweiten Versuchsphase wurde zusätzlich RNS als standardisierte Purinzulage verabreicht. Jeweils ab dem 11. Tag jeder Periode wurde Allopurinol gegeben. (Zum Versuchsablauf vgl. Abb. 5).

Die Versuchspersonen erhielten täglich morgens den Tagesbedarf an Formeldiät und RNS, ab dem 11. Tag zusätzlich Allopurinol. Während der gesamten Versuchsdauer wurde der 24-Stunden-Urin gesammelt. Das Sammeln begann am Tag -3 der Vorperiode bzw. am Tag 1 der 2. Periode nach Verwerfen des Morgenurins und endete jeweils nach vollen 18 Tagen mit dem Morgenurin. Der Urin wurde in 1000 ml-Plastikflaschen gesammelt, denen zur Verhinderung der bakteriellen Oxidation der Harnsäure jeweils 5 ml Toluol zugesetzt waren. Die Versuchspersonen waren angewiesen, den Urin kühl aufzubewahren, um zusätzlich einem bakteriellen Harnsäureabbau vorzubeugen. Die Trinkmenge war so bemessen, daß eine Mindestmenge von 1500 ml Urin erreicht wurde und die Tagesurinmengen ungefähr

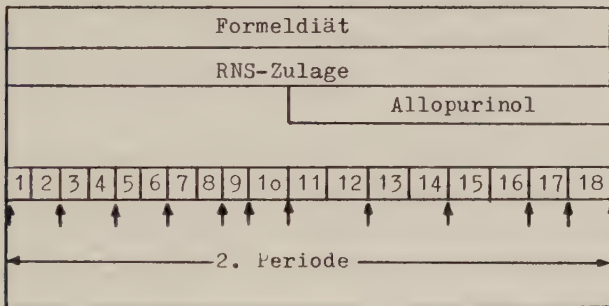
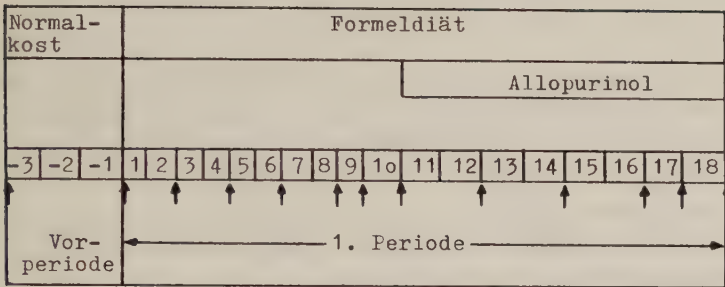


Abbildung 5 : Versuchsablauf. Die eingezeichneten Pfeile entsprechen den Zeitpunkten der Blutentnahme. Im folgenden beziehen sich sämtliche Zeitangaben auf den Diätbeginn ($t = 0$).

konstant blieben (Urinvolumina s. Tab. 8). Nach Bestimmung der Urinmenge wurden etwa 50 ml bei -20°C bis zur weiteren Verarbeitung aufbewahrt.

Zur Ermittlung der Plasma-Harnsäurekonzentration wurde den Versuchspersonen an mehreren Tagen zu gleichen Uhrzeiten morgens nüchtern 10 ml Heparinblut abgenommen. Die Blutproben wurden bei 4°C und 2000 Umdrehungen pro Minute (entsprechend $600 \times g$) 10 Minuten lang zentrifugiert, daraufhin das Plasma in ein Röhrchen pipettiert und ebenfalls eingefroren. Die Erythrozyten wurden zweimal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und für spätere Messung der Aktivität der Orotidyl-Decarboxylase (ODC) bei -20°C aufbewahrt. Die Zeitpunkte der Blutentnahmen sind in Abbildung 5 gekennzeichnet.

3.1.4. Methoden

3.1.4.1. Harnsäure im Plasma

Die Bestimmung der Plasma-Harnsäurekonzentration erfolgte nach der von ZÖLLNER (1963) modifizierten Methode von PRAETORIUS und POULSEN (1953). Das Prinzip dieser enzymatischen Bestimmung besteht im Abbau der Harnsäure zu Allantoin mit Hilfe des Enzyms Urikase, wobei die typische Absorptionsbande bei 293 nm verschwindet. Der Extinktionsabfall ist der Harnsäurekonzentration direkt proportional.

Reagenzien:

- Glycinpuffer-Stammlösung, 0,66 M, pH 9,3 (Apotheke der Poliklinik der Universität München); Herstellung der Glycinpuffer-Gebrauchslösung durch Verdünnung der Stammlösung 1 : 10 mit Aqua bidest.

- Urikase, Ampulle zu 75 U (Loevens Kemiske Fabrik, Ballerup, Dänemark); Herstellung der Urikase-Gebrauchslösung durch Lösen einer Ampulle in 25 ml der Glycinpuffer-Gebrauchslösung.

Die Eigenextinktion dieser Urikase-Gebrauchslösung liegt nach ZÖLLNER (1963) zwischen 0,010 und 0,015; wir fanden Werte zwischen 0,019 und 0,025, im Mittel 0,023.

Durchführung der Plasma-Harnsäure-Bestimmungen:

Die Röhrchen mit den eingefrorenen Plasmen wurden im Wasserbad bei 37°C langsam geschüttelt und innerhalb von 20 Minuten aufgetaut. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wurden jeweils 400 μ l des Plasmas in einem Meßkölbchen mit Glycinpuffer-Gebrauchslösung auf 10 ml (also im Verhältnis 1 : 25) verdünnt. Zur Vermeidung der Oxidation der Harnsäure im alkalischen Milieu an der Luft wurde von diesem Schritt an zügig weiter gearbeitet. Bei der Erarbeitung von Eichkurven, der Herstellung der Ansätze und den photometrischen Messungen gingen wir nach den Angaben von ZÖLLNER (1963) vor. Folgende Ansätze wurden hergestellt:

- Bestimmung der Eigenextinktion der Urikase (E_U) :
 - 1) 2 ml Glycinpuffer-Gebrauchslösung und
1 ml Urikase-Gebrauchslösung gegen
 - 2) 3 ml Glycinpuffer-Gebrauchslösung
- Bestimmung des Extinktionsabfalls im Plasmaansatz (E_{HS}) :
 - 1) 2 ml verdünntes Plasma und
1 ml Glycinpuffer-Gebrauchslösung gegen
 - 2) 2 ml verdünntes Plasma und
1 ml Urikase-Gebrauchslösung

Alle Untersuchungen wurden als Doppelbestimmungen am Spektralphotometer bei 293 nm mit Quarzküvetten von 10 mm Schichtdicke durchgeführt. Nach der Reaktionszeit von 45 Minuten wurden stichprobenartig Messungen im Abstand von 5 Minuten wiederholt, um sicher zu gehen, daß die Urikase-reaktion abgeschlossen war.

Berechnung der Plasma-Harnsäurekonzentration:

Die Bestimmung des Extinktionsabfalls der Plasmaverdünnung (E_{HS}) berücksichtigt nicht, daß nur in einem Ansatz Urikase mit der Eigenextinktion E_U zugesetzt ist. Der Extinktionsdifferenz E_{HS} ist somit die Eigenextinktion E_U zuzuzählen. Die Summe ($E_U + E_{HS}$) ist der Harnsäurekonzentration proportional. Der Extinktionskoeffizient der Harnsäure beträgt 0,0745 für 1 $\mu\text{g/ml}$ in der Küvette mit 10 mm Schichtdicke. Es gilt:

$$\text{Harnsäurekonzentration} = \frac{E_U + E_{HS}}{0,0745} \quad (\mu\text{g/ml})$$

Durch Aufrunden des Extinktionskoeffizienten und unter Berücksichtigung der Plasmaverdünnung ergibt sich:

$$\text{Plasma-Harnsäurekonz.} = \frac{(E_U + E_{HS}) \times 3 \times 25 \times 100}{0,075 \times 2 \times 1000} \quad (\text{mg/100 ml})$$

$\text{Plasma-Harnsäurekonz.} = (E_U + E_{HS}) \times 50 \quad (\text{mg/100 ml})$
--

3.1.4.2. Orotsäure im Urin

Die Bestimmung der Orotsäure im 24-Stunden-Urin erfolgte nach der Methode von ROGERS und PORTER (1968) mit geringen Modifikationen.

Hierbei reagiert Orotsäure mit gesättigtem Bromwasser zu 5-p-Dibrombarbitursäure, die durch Ascorbinsäure zu Barbitursäure reduziert wird. Barbitursäure bildet mit p-Dimethylaminobenzaldehyd (Ehrlich's Reagens) einen gelben Farbstoff, der bei 480 nm Wellenlänge sein Absorptionsmaximum hat.

Nach FOX et al. (1970) werden durch diese Methode Orotsäure sowie Orotidin, deren Ribosid, bestimmt.

Die photometrische Bestimmung der Orotsäurekonzentration im Urin wird durch weitere Substanzen des Urins (Tryptophan, Histidin, Riboflavin) beeinträchtigt, deren Absorptionsspektren bei 412 nm einen Peak und bei 480 nm ein Plateau aufweisen. Aus diesem Grunde ist eine Quantifizierung der Orotsäure im Urin nur bei hohen Orotsäurekonzentrationen möglich, wie dies z.B. unter Allopurinolmedikation der Fall ist (vgl. Abb. 6). Die Reproduzierbarkeit liegt nach Rogers und Porter bei 2 mg/ml bei 101% , bei 0,2 mg/ml bei 110% und bei 0,1 mg/ml bei 130% . Aufgrund dieser Befunde wurden in unserer Arbeit Orotsäuremengen unter 2 mg/d nicht angegeben.

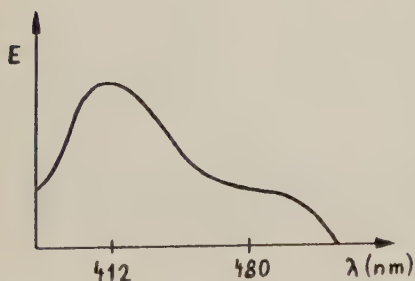


Abbildung 6 :

Absorptionsspektrum der Orotsäure im Urin
(E = Extinktion, λ = Wellenlänge; nach ROGERS und PORTER, 1968)

Reagenzien:

- Kaliumcitratpuffer, 0,2 M, pH 2,5
- gesättigtes Bromwasser
- Ascorbinsäure, 5 %ig, in Kaliumcitratpuffer gelöst
- p-Dimethylaminobenzaldehyd, 2,5 %ig, in n-Propanol gelöst (Ehrlich's Reagens)
- Aqua bidest.

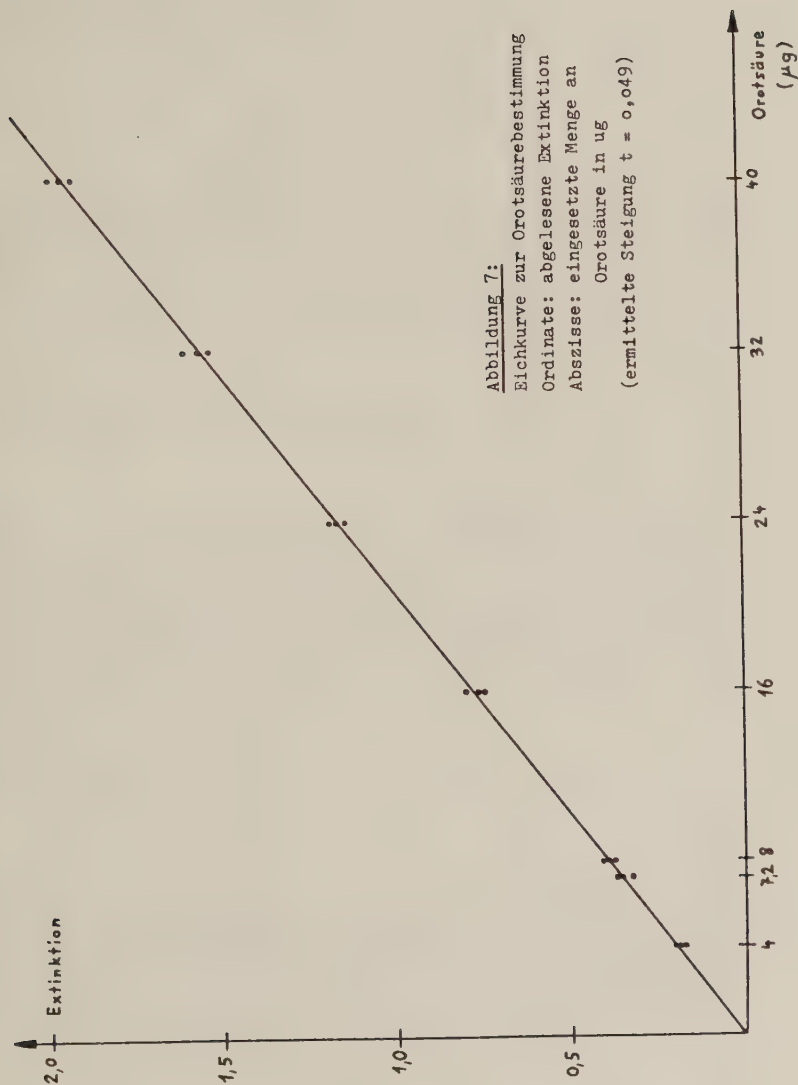
Alle diese Reagenzien wurden aus der Apotheke der Poliklinik der Universität München bezogen.

- Orotsäure, rein (Merck, Darmstadt).

Erstellung einer Eichkurve:

Vor Beginn der Bestimmungen wurden zur Überprüfung der Genauigkeit der Methode mehrere Orotsäure-Eichkurven erstellt. Es wurden Dreifachbestimmungen durchgeführt. Zuerst wurde eine Orotsäure-Stammlösung mit einer Konzentration von 8,0 mg/100 ml hergestellt. Als Ansatz für die Eichkurve diente eine Verdünnungsreihe dieser Stammlösung in Kaliumcitratpuffer nach dem folgenden Schema:

Orotsäure-Stammlösung	Kaliumcitratpuffer	Orotsäurekonzentration (mg/100 ml)
0,50 ml	0,00 ml	8,0
0,40 ml	0,10 ml	6,4
0,30 ml	0,20 ml	4,8
0,20 ml	0,30 ml	3,2
0,10 ml	0,40 ml	1,6
0,09 ml	0,41 ml	1,44
0,05 ml	0,45 ml	0,8



Messung der Extinktionen bei 480 nm:

E_1	E_2	E_3	$\bar{E}$	Orotsäure- konzentration (mg/100 ml)
1,921	1,957	1,987	1,955	8,0
1,560	1,534	1,609	1,568	6,4
1,179	1,150	1,185	1,171	4,8
0,763	0,750	0,799	0,771	3,2
0,388	0,375	0,412	0,392	1,6
0,320	0,351	0,363	0,345	1,44
0,182	0,201	0,190	0,191	0,8

Tabelle 2 : Einzelwerte der Extinktionen für eine
Orotsäure-Eichkurve. Vgl. auch Abb. 7.

Durchführung der Orotsäure-Bestimmungen:

Die zu untersuchenden tiefgefrorenen Urinproben wurden 30 Minuten lang im Wasserbad bei 37°C aufgetaut und geschüttelt. Ein Teil des Urins wurde filtriert und bei Zimmertemperatur nach dem folgenden Schema verarbeitet:

	Leerwert	Analyse
Urin	0,0 ml	0,5 ml
Kaliumcitratpuffer pH 2,5, 0,2 M	3,0 ml	2,5 ml
gesättigtes Bromwasser	0,5 ml	0,5 ml
nach 1 Minute Ascorbinsäure, 5 %ig	1,0 ml	1,0 ml
nach 2 Minuten Ehrlich's Reagens	2,0 ml	2,0 ml
s o f o r t s c h ü t t e l n		
nach 90 Minuten Ablesung der Extinktion bei 412 nm und 480 nm		

Die angegebenen Zeitintervalle wurden exakt eingehalten, die Lösungen sofort nach jeder Pipettierung geschüttelt. Sobald frische Reagenzien verwendet wurden, wurde eine neue Eichkurve erarbeitet (vgl. Abb. 7).

Berechnung der Orotsäureausscheidung im Urin:

Zur Messung der gegenüber der Norm vermehrten Orotsäureausscheidung muß die bei 480 nm abgelesene Extinktion um den Anteil verringert werden, der zusätzlich durch andere Stoffe des Urins bedingt ist. Dieser beträgt etwa 1/3 der bei 412 nm gemessenen Gesamt-Extinktion (vgl. Abb. 6). Somit gilt:

$$\Delta E_{\text{Orotsäure}} = E_{480 \text{ nm}} - \frac{1}{3} E_{412 \text{ nm}}$$

Durch Division durch die in der Eichkurve ermittelte Steigung t errechnet sich aus dieser Extinktionsdifferenz die entsprechende Orotsäuremenge ($\text{mg} \times 10^{-3}/0,5 \text{ ml}$). Durch Berücksichtigung der Verdünnung und Multiplikation mit dem Harnvolumen (HV, ml/d) ergibt sich folgende Beziehung, nach der die Menge der Orotsäureausscheidung im Urin in mg/d ermittelt werden kann:

$$\text{Orotsäureaussch. (mg/d)} = \frac{1}{t} \times (E_{480 \text{ nm}} - \frac{1}{3} E_{412 \text{ nm}}) \times 2 \times \text{HV}$$

3.1.4.3. Kreatininbestimmung

Die Kreatininkonzentration im 24-Stunden-Urin wurde im Zentrallabor der Medizinischen Poliklinik der Universität München jeweils in einer 1 : 10 und 1 : 20- Verdünnung mit Hilfe von Autoanalyser-Methoden bestimmt.

3.1.5. Ermittlung der Ergebnisse

Aufgrund der Länge der Versuchsperioden war nach früheren Untersuchungen (ZÖLLNER et al., 1972) anzunehmen, daß die Plasma-Harnsäurekonzentration jeweils ein steady state erreichte. Zur Berechnung der Wirkungen der Diät und von Allopurinol wurden im steady state die Mittelwerte gebildet und miteinander verglichen. Bei $n = 8$ ist jeweils $\bar{x} \pm SD$, bei $n = 4$ sind $\bar{x} \pm$ Extremwerte angegeben. In jeder Versuchsphase wurden mindestens drei Bestimmungen für die Berechnung des steady state herangezogen. Für den Vergleich der renalen Orotsäureausscheidung unter Allopurinol wurden jeweils die Durchschnittswerte von 7 bzw. 8 Tagen berechnet (Tag 12 bis 18 bzw. Tag 11 bis 18), da hier, wie auch in früheren Untersuchungen, kein steady state erkennbar war (vgl. KOCH, 1983).

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Plasma-Harnsäurekonzentration

Die Werte der Plasma-Harnsäurekonzentrationen jeder einzelnen Versuchsperson sind aus den Tabellen 3 und 4 ersichtlich. In den Abbildungen 8, 9, 10 und 11 sind die täglichen Durchschnittswerte dargestellt.

Als Plasma-Harnsäurekonzentration unter Normalkost, also zu den Zeitpunkten 0 beider Versuchsperioden, ergaben sich bei allen acht Versuchspersonen folgende Mittelwerte:

zu Beginn der 1. Versuchsperiode: $4,65 \pm 0,95$ mg/100 ml,

zu Beginn der 2. Versuchsperiode: $5,24 \pm 0,80$ mg/100 ml,

aus allen 16 Einzelwerten: $4,94 \pm 0,90$ mg/100 ml

Erwartungsgemäß wurde der niedrigste Wert bei der weiblichen Versuchsperson gemessen.

Unter purinfreier Formeldiät allein (1. Versuchsperiode) sank die Plasma-Harnsäurekonzentration bei allen acht Versuchspersonen von durchschnittlich $4,65$ mg/100 ml auf $3,53 \pm 0,66$ mg/100 ml, entsprechend 24 Prozent.

Unter Zulage von RNS (4 g/1,73 m²) zur purinfreien Formeldiät (2. Versuchsperiode) stieg der Plasma-Harnsäurespiegel bei allen acht Versuchspersonen von durchschnittlich 5,24 mg/100 ml auf 6,51 ± 1,04 mg/100 ml (+ 19,5 Prozent).

Die Einnahme von 250 mg Allopurinol/m² (Versuchspersonen 1 - 4) führte zu einer Senkung des Plasma-Harnsäurespiegels, der durch die purinfreie Diät auf 3,46 mg/100 ml (2,63 - 4,31) abgefallen war, auf durchschnittlich 1,82 mg/100 ml (1,40 - 2,20). Dies entspricht einem Abfall von 47,5 Prozent. Die Einnahme von 500 mg Allopurinol/m² (Versuchspersonen 5 - 8) führte zu einer Senkung von 3,60 mg/100 ml (2,76 - 4,31) unter Formeldiät auf durchschnittlich 1,61 mg/100 ml (1,44 - 1,90), was einem Abfall von 55 Prozent entspricht. 250 mg Allopurinol/m² führten somit zu einer Abnahme der Plasma-Harnsäurekonzentration um 47,5 Prozent, die Verdoppelung der Dosis nur noch zu einer weiteren Senkung um 7,5 Prozent.

Der durch RNS auf durchschnittlich 6,92 mg/100 ml (6,60 - 7,21) erhöhte Plasma-Harnsäurespiegel der Versuchspersonen 1 - 4 sank unter Einnahme von 250 mg Allopurinol/m² auf 3,60 mg/100 ml (3,25 - 4,02), entsprechend einem Abfall um 48 Prozent. Unter Einnahme von 500 mg Allopurinol/m² fiel der Plasma-Harnsäurespiegel der Versuchspersonen 5 - 8 von 6,09 mg/100 ml (4,53 - 7,93) während RNS-Einnahme auf durchschnittlich 2,52 mg/100 ml (2,15 - 2,85). Dies entspricht einem Abfall um 58 Prozent.

Die Dosiswirkungsbeziehung von Allopurinol unter Formeldiät allein und unter gleichzeitiger RNS-Zufuhr ist in Abb. 16 dargestellt.

Tabelle 3 : Plasma-Harnsäurekonzentrationen der einzelnen Versuchspersonen (VP) der Gruppe I (Allopurinol-dosis 250 mg/m², Angaben in mg/100 ml)

	Zeitpunkt	VP 1	VP 2	VP 3	VP 4	$\bar{x}$	
	1. Versuchsperiode purinfreie Formeldiät						
	0	4,45	4,00	4,80	5,20	4,61	
	2	4,25	3,20	4,40	4,65	4,13	
	4	3,25	3,40	3,10	4,95	3,68	
	6	2,95	3,00	3,80	4,55	3,58	
	8	2,50	3,55	3,65	4,55	3,56	
	9	2,70	3,15	4,05	4,15	3,51	
	10	2,70	2,60	3,75	4,00	3,26	
	Allopurinol	12	1,85	2,20	2,80	2,90	2,44
		14	1,40	1,50	2,10	2,30	1,83
16		1,40	1,50	2,20	2,45	1,89	
17		1,40	1,80	1,90	1,80	1,73	
18		1,40	1,50	2,10	2,25	1,81	
	2. Versuchsperiode purinfreie Formeldiät und RNS						
	0	5,00	5,80	5,75	6,20	5,69	
	2	6,55	5,85	6,70	7,40	6,63	
	4	7,05	6,35	7,10	7,75	7,06	
	6	7,05	6,55	6,75	7,95	7,08	
	8	7,20	7,15	6,35	6,80	6,88	
	9	7,10	7,10	6,50	6,80	6,88	
	10	7,50	7,15	6,80	6,65	7,03	
	Allopurinol	12	4,65	4,60	5,00	4,95	4,80
		14	3,70	3,30	4,20	4,25	3,86
16		3,50	3,35	4,20	3,85	3,73	
17		3,40	3,15	4,15	3,75	3,61	
18		3,30	3,25	3,70	3,60	3,46	

Tabelle 4 : Plasma-Harnsäurekonzentrationen der einzelnen Versuchspersonen (VP) der Gruppe II (Allopurinoldosis 500 mg/m², Angaben in mg/100 ml)

	Zeitpunkt	VP 5	VP 6	VP 7	VP 8	$\bar{x}$
1. Versuchsperiode purinfreie Formeldiät						
	0	5,45	3,20	6,15	3,95	4,69
	2	3,90	2,90	5,50	3,30	3,90
	4	4,50	3,60	5,25	3,70	4,26
	6	4,15	3,00	4,35	3,35	3,71
	8	3,85	3,00	4,60	3,55	3,75
	9	3,90	2,65	4,10	3,45	3,53
	10	3,90	2,40	4,20	3,45	3,49
Allopurinol	12	2,20	1,75	3,55	2,25	2,44
	14	1,65	1,35	2,90	1,90	1,95
	16	1,55	1,60	2,25	1,55	1,74
	17	1,60	1,45	1,85	1,80	1,68
	18	1,55	1,35	1,60	1,20	1,43
2. Versuchsperiode purinfreie Formeldiät und RMS						
	0	5,80	3,95	5,10	4,25	4,78
	2	6,00	4,25	6,70	5,60	5,64
	4	6,00	4,10	7,90	5,90	5,98
	6	5,85	3,70	7,65	6,25	5,86
	8	5,50	3,90	7,80	6,05	5,81
	9	6,10	5,10	8,25	6,20	6,41
	10	5,70	4,60	7,75	5,90	5,99
Allopurinol	12	2,60	2,05	4,65	2,95	3,06
	14	2,40	2,15	3,15	2,40	2,53
	16	2,35	2,55	2,85	2,75	2,63
	17	2,40	2,25	3,10	2,75	2,63
	18	2,35	1,65	2,60	2,65	2,31

Tabelle 5 : Abfall der Plasma-Harnsäurekonzentration unter Allopurinoleinnahme. Aufgeführt sind die Werte der einzelnen Versuchspersonen im steady state (Mittelwert aus mindestens drei Bestimmungen in jeder Versuchsphase). (HS = Harnsäure, VP = Versuchsperson)

	1.Versuchsperiode (purinfreie Formeldiät)			2.Versuchsperiode (purinfreie Formeldiät + RNS)		
Gruppe I (250 mg Allopurinol/m ²)	Kontrollwert (mg/100 ml)	Allo- purinol (mg/100 ml)	Abfall unter Allo- purinol (%)	Kontrollwert (mg/100ml)	Allo- purinol (mg/100 ml)	Abfall unter Allo- purinol (%)
VP 1	2,63	1,40	47	7,21	3,40	53
VP 2	3,08	1,58	49	7,13	3,25	54
VP 3	3,81	2,08	45	6,60	4,02	39
VP 4	4,31	2,20	49	6,75	3,73	45
$\bar{x}$	3,46	1,82	47,5	6,92	3,60	48
Gruppe II (500 mg Allopurinol/m ²)						
VP 5	3,88	1,57	60	5,79	2,37	59
VP 6	2,76	1,44	48	4,53	2,15	53
VP 7	4,31	1,90	56	7,93	2,85	64
VP 8	3,45	1,52	56	6,10	2,72	55
$\bar{x}$	3,60	1,61	55	6,09	2,52	58

Formeldiät
Allopurinol (250 mg/m ²)

[HS]
(mg/100ml)

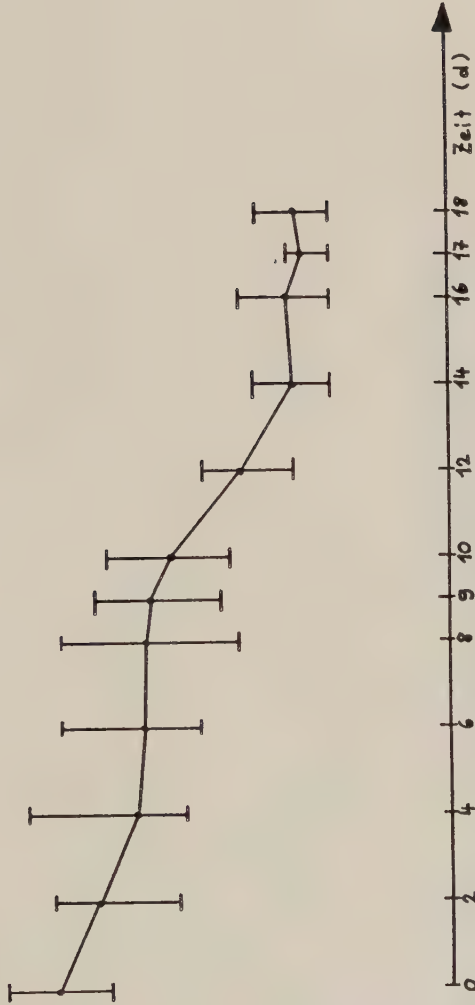


Abbildung 8 : Plasma-Harnsäurekonzentrationen der Versuchspersonen 1-4
(250 mg Allopurinol/m², 1. Versuchsperiode
(tägliche Mittelwerte mit Schwankungsbereich))

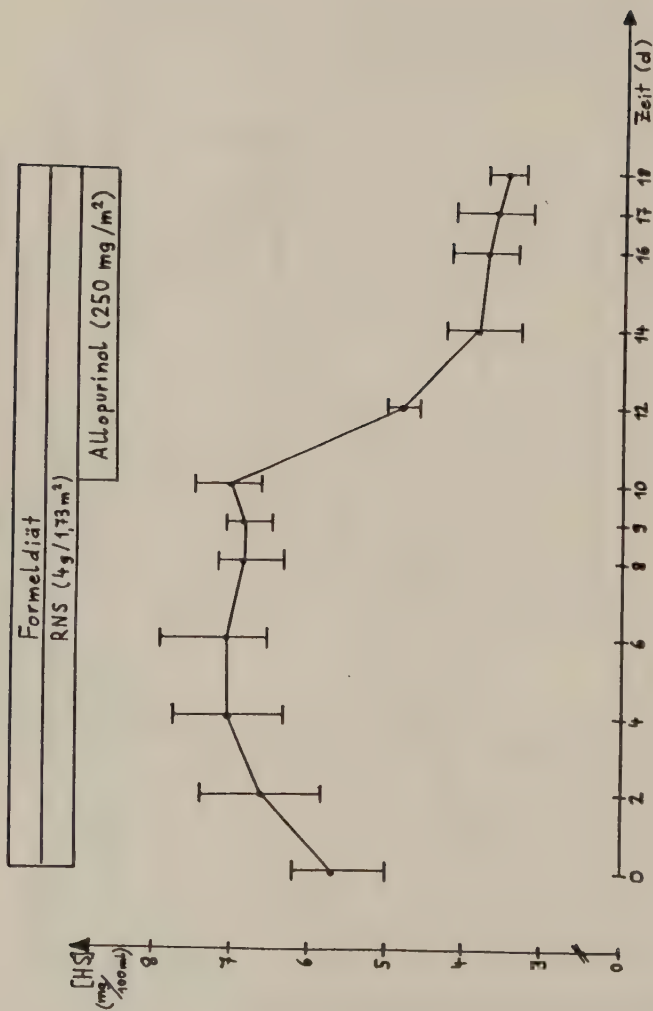


Abbildung 9 : Plasma-Harnsäurekonzentrationen der Versuchspersonen 1-4.
($250\text{ mg Allopurinol}/\text{m}^2$, 2. Versuchsperiode
(tägliche Mittelwerte mit Schwankungsbereich))

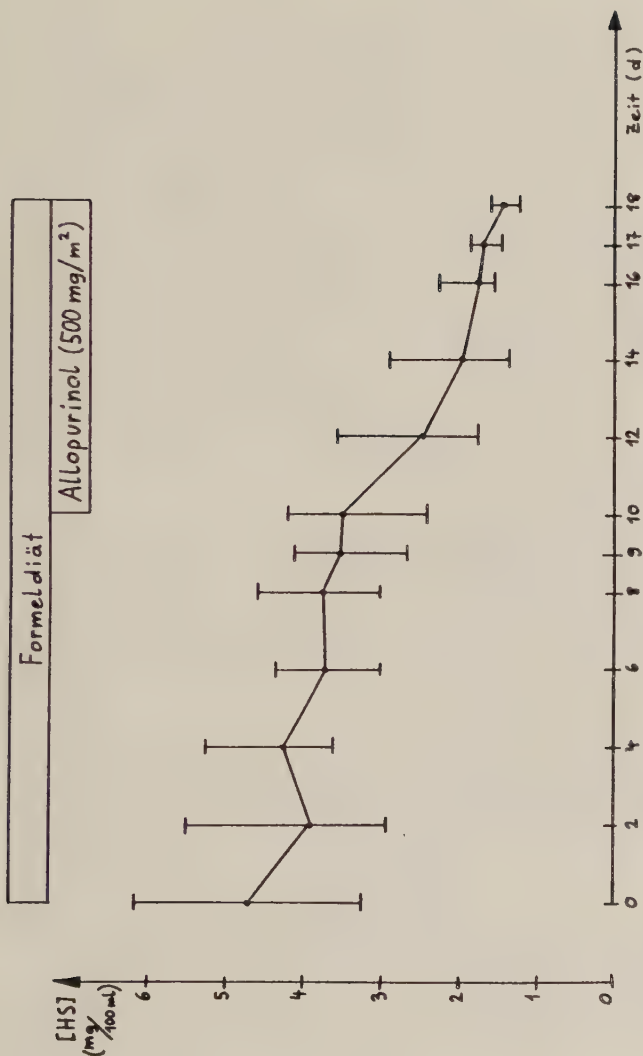


Abbildung 10: Plasma-Harnsäurekonzentrationen der Versuchspersonen 5 - 8 (500 mg Allopurinol/m²), 1. Versuchsperiode (tägliche Mittelwerte mit Schwankungsbereich)

Formeldiät
RNS ($4g/1,73m^2$)
Allopurinol ($500mg/m^2$)

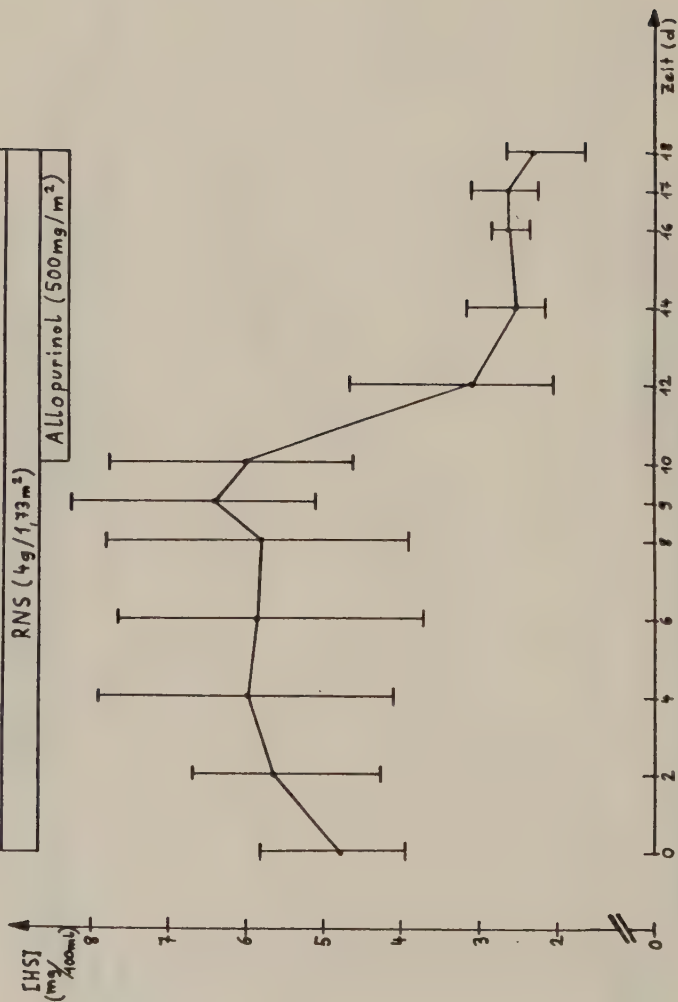


Abbildung 11: Plasma-Harnsäurekonzentrationen der Versuchspersonen 5-8 ($500mg$ Allopurinol/ m^2), 2. Versuchsperiode (tägliche Mittelwerte mit Schwankungsbereich)

3.2.2. Renale Orotsäureausscheidung

Sowohl unter Normalkost als auch unter purinfreier Formeldiät und bei zusätzlicher RNS-Gabe lagen die Werte der renalen Orotsäureausscheidung in der Regel unterhalb der Meßgrenze von ungefähr 2,0 mg/d; Mengen von 2,0 mg/d oder mehr traten nur in 9% der Tagesurine auf. Der höchste gemessene Wert betrug 2,6 mg/d.

Unter purinfreier Diät bewirkte die Einnahme von 250 mg Allopurinol/m² (Versuchspersonen 1 - 4) einen Anstieg der renalen Orotsäureausscheidung auf durchschnittlich 17,5 mg/d (12,6 - 21,1). Unter Einnahme von 500 mg Allopurinol/m² (Versuchspersonen 5 - 8) stieg die durchschnittliche Ausscheidung auf 30,9 mg/d (19,0 - 40,4). Die Ergebnisse sind in Abb. 16 dargestellt.

Unter Zulage von 4 g RNS/1,73 m² zur Formeldiät erreichte die renale Orotsäureausscheidung der Versuchspersonen 1 - 4 unter Einnahme von 250 mg Allopurinol/m² einen Durchschnittswert von 8,0 mg/d (5,4 - 10,5). Bei den Versuchspersonen 5 - 8 (500 mg Allopurinol/m²) stieg die Ausscheidung auf 14,3 mg/d (8,2 - 21,1). (Vgl. auch Abb. 16).

In den Tabellen 6 und 7 sind die Werte der Orotsäure-Tagesausscheidungen der einzelnen Versuchspersonen aufgeführt. Die Abbildungen 12 und 13 stellen den Verlauf der Durchschnittswerte jeder Versuchsgruppe dar.

3.2.3. Renale Kreatininausscheidung

In Tabelle 9 sind sämtliche Werte der renalen Kreatininausscheidung aufgeführt. Es traten hierbei keine wesentlichen Schwankungen auf.

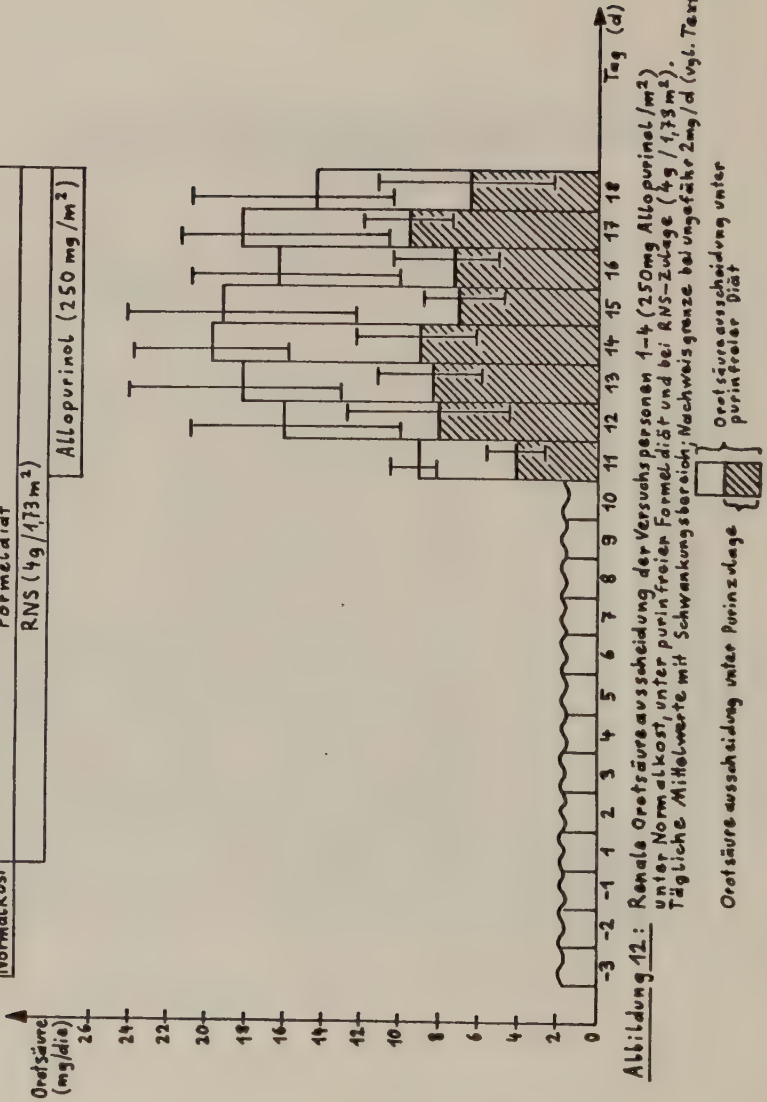
Tabelle 6 : Renale Ausscheidung der Gesamt-Orotsäure (Orotsäure + Orotidin; mg/d) während der 1. Versuchsperiode.
(Durchschnittswert unter Allopurinol jeweils aus 7 bzw. 8 Bestimmungen)

		Gruppe I (250 mg Allopurinol/m ²)					Gruppe II (500 mg Allopurinol/m ²)					
Ver- suchs- person		1	2	3	4	$\bar{x}$	5	6	7	8	$\bar{x}$	
Tag												
Vor- periode	-3	<2	<2	<2	2,5	<2	<2	<2	<2	<2	<2	
	-2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	
	-1	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	2,3	<2	
1. Versuchsperiode	1	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	
	2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	
	3	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	
	4	<2	<2	<2	2,1	<2	<2	2,6	<2	<2	<2	
	5	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	
	6	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	
	7	<2	<2	<2	2,1	<2	<2	<2	<2	<2	<2	
	8	<2	<2	<2	2,0	<2	<2	<2	<2	<2	<2	
	9	<2	<2	<2	2,3	<2	<2	<2	<2	2,2	<2	
	10	<2	<2	<2	2,4	<2	<2	<2	<2	<2	<2	
	Allopurinol	11	8,6	10,5	8,8	8,2	9,0	16,6	19,4	21,9	2	19,1
		12	20,9	10,0	14,0	19,6	16,1	30,1	39,0	12,0	15,4	24,1
		13	21,0	13,1	14,7	24,1	18,2	34,1	38,6	31,1	20,4	31,1
		14	21,0	18,6	15,8	23,9	19,8	38,9	44,1	28,6	15,8	31,9
		15	21,0	19,7	12,3	24,2	19,3	44,7	48,8	33,4	22,2	37,3
		16	21,0	14,8	10,0	19,7	16,4	31,7	39,0	35,3	20,0	31,5
		17	21,0	19,9	10,7	21,5	18,3	30,7	38,1	40,1	21,2	32,5
		18	21,0	11,9	10,5	14,4	14,5	32,6	35,5	32,6	18,3	29,8
Durchschnitt (Allo- purinol)	21,0	15,4	12,6	21,1	17,5	34,7	40,4	29,4	19,0	30,9		

Tabelle 7 : Renale Ausscheidung der Gesamt-Orotsäure (Orotsäure + Orotidin; mg/d) während der 2. Versuchsperiode.
(Durchschnittswert unter Allopurinol jeweils aus 7 bzw. 8 Bestimmungen)

		Gruppe I (250 mg Allopurinol/m ²)					Gruppe II (500 mg Allopurinol/m ²)				
	Ver- suchs- person	1	2	3	4	$\bar{x}$	5	6	7	8	$\bar{x}$
	Tag										
2. Versuchsperiode	1	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
	2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
	3	<2	<2	<2	2,4	<2	<2	<2	<2	<2	<2
	4	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
	5	<2	<2	<2	2,3	<2	<2	<2	<2	<2	<2
	6	<2	<2	<2	2,2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
	7	<2	<2	<2	2,5	<2	<2	<2	<2	<2	<2
	8	<2	<2	<2	2,5	<2	<2	<2	<2	<2	<2
	9	<2	<2	<2	2,3	<2	<2	<2	<2	<2	<2
	10	<2	<2	<2	2,4	<2	<2	<2	<2	<2	<2
	11	2,7	2,9	5,5	5,7	4,2	9,4	27,9	12,4	4,6	13,6
	12	6,1	4,5	12,8	8,8	8,1	11,6	33,7	12,4	9,1	16,7
	13	6,4	5,9	11,2	10,0	8,4	10,7	30,8	17,6	8,8	17,0
	14	6,2	8,1	9,2	12,3	9,0	11,2	29,6	19,4	6,6	16,7
	15	6,3	4,8	8,9	8,4	7,1	14,4	18,6	15,2	8,5	14,2
	16	5,2	5,0	8,4	10,5	7,3	12,1	10,6	16,0	6,9	11,4
	17	7,4	7,4	11,6	12,0	9,6	11,9	6,4	18,8	9,9	11,8
	18	5,6	2,2	7,3	11,3	6,6	6,8	11,4	18,3	7,8	11,1
	Durch- schnitt (Allo- purinol)	6,2	5,4	9,9	10,5	8,0	11,2	21,1	16,8	8,2	14,3

Normalkost	Formeldiät
	RNS (4g / 473 m ²)
	Allopurinol (250 mg / m ²)



Normalkost	Formeldiät
	RNS (4 g / 1,73 m ²)
	Allopurinol (500 mg / m ²)

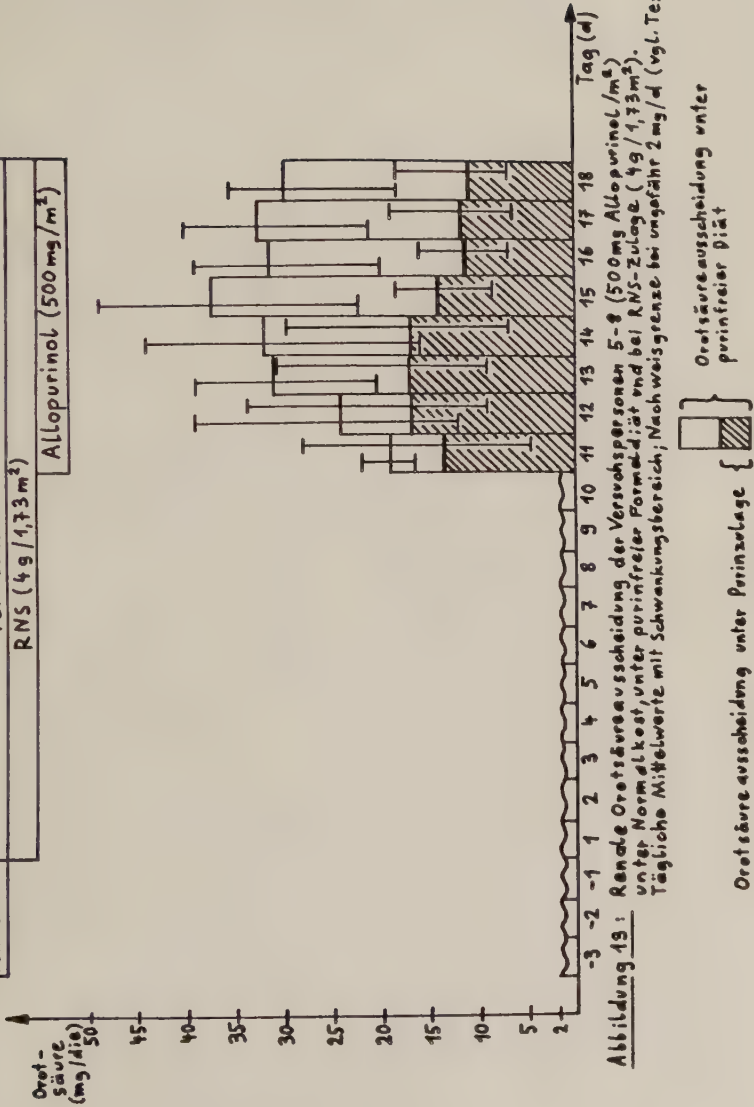


Tabelle 8 : Urinvolumina (ml/d) sämtlicher Versuchspersonen,
mit Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (SD).
Die durch Schrägstriche getrennten Zahlen geben die
Werte während der ersten/zweiten Versuchsperiode an

VF Tag	1	2	3	4	5	6	7	8
-3	134o	152o	82o	192o	78o	41o	9oo	12oo
-2	151o	298o	69o	77o	8oo	57o	1o8o	162o
-1	123o	154o	131o	161o	136o	1o4o	127o	2o4o
1	1oo0/ 131o	62o/ 9oo	133o/ 113o	177o/ 167o	87o/ 99o	12oo/ 1o2o	152o/ 1o2o	149o/ 146o
2	48o/ 72o	76o/ 1o3o	148o/ 12oo	9oo/ 1oo0	176o/ 154o	88o/ 59o	88o/ 82o	1o8o/ 16oo
3	84o/ 1o1o	64o/ 99o	112o/ 118o	96o/ 1o8o	117o/ 99o	89o/ 98o	89o/ 94o	132o/ 163o
4	114o/ 1o1o	13oo/ 1o5o	189o/ 122o	12oo/ 9oo	187o/ 184o	113o/ 1o3o	1o3o/ 83o	154o/ 15oo
5	75o/ 89o	113o/ 153o	137o/ 135o	113o/ 95o	133o/ 11oo	94o/ 1o5o	113o/ 136o	147o/ 188o
6	74o/ 56o	95o/ 7oo	177o/ 132o	94o/ 81o	1o6o/ 166o	69o/ 78o	88o/ 11oo	127o/ 138o
7	87o/ 84o	1o6o/ 163o	118o/ 1o2o	1o4o/ 1o5o	1o4o/ 95o	1o2o/ 81o	1o8o/ 79o	126o/ 13oo
8	88o/ 65o	11oo/ 74o	126o/ 133o	99o/ 97o	98o/ 1o8o	94o/ 87o	13oo/ 1o2o	1o6o/ 127o
9	65o/ 74o	1oo0/ 124o	111o/ 136o	1o2o/ 98o	8oo/ 1o7o	111o/ 11oo	112o/ 92o	122o/ 13oo
1o	135o/ 125o	158o/ 1o4o	114o/ 12oo	1o1o/ 126o	92o/ 114o	112o/ 1oo0	94o/ 99o	- / 137o
11	64o/ 55o	17oo/ 121o	139o/ 118o	1o3o/ 148o	94o/ 1o4o	1o6o/ 13oo	1o8o/ 141o	98o/ 134o
12	14oo/ 131o	1o9o/ 1o4o	111o/ 119o	99o/ 1o6o	1o5o/ 1o1o	1o6o/ 87o	112o/ 1o3o	117o/ 147o
13	65o/ 88o	83o/ 11oo	124o/ 117o	112o/ 1o9o	7oo/ 1o4o	89o/ 1o4o	1o6o/ 9oo	11oo/ 112o
14	64o/ 68o	17oo/ 122o	162o/ 149o	1o8o/ 125o	82o/ 94o	91o/ 1o3o	85o/ 99o	91o/ 1o2o
15	67o/ 55o	164o/ 96o	147o/ 137o	1o6o/ 1o1o	176o/ 95o	1o2o/ 1o5o	97o/ 1o2o	132o/ 122o
16	58o/ 69o	2o8o/ 96o	111o/ 118o	1o8o/ 77o	1o1o/ 1oo0	89o/ 89o	82o/ 1o8o	1o7o/ 116o
17	63o/ 92o	161o/ 1o5o	124o/ 1o6o	1o8o/ 12oo	94o/ 1o9o	1o3o/ 84o	96o/ 1o4o	116o/ 13oo
18	79o/ 94o	156o/ 52o	1o9o/ 1o1o	85o/ 1o3o	1o3o/ 95o	96o/ 14oo	85o/ 86o	12oo/ 113o
$\bar{x}$	817/ 861	1242/ 1o51	1329/ 122o	1o69/ 1o87	1114/ 1132	986/ 981	1o27/ 1oo7	1213/ 1358
SD	257/ 247	421/ 266	238/ 129	194/ 222	345/ 264	122/ 186	177/ 165	177/ 21o

Tabelle 9 : Renale Kreatininausscheidung (mg/d) sämtlicher Versuchspersonen, mit Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (SD). Die durch Schrägstriche getrennten Zahlen geben die Werte während der ersten/zweiten Versuchsperiode an

VI Tag	1	2	3	4	5	6	7	8
-3	1260	1338	1919	3802	-	-	1530	1368
-2	1601	3874	1601	1186	1968	1653	1512	1750
-1	1230	2218	2070	2157	1659	1602	1727	2244
1	1080/ 1231	1810/ 1422	2101/ 1853	2018/ 2271	1653/ 1148	2088/ 1571	1702/ 1612	1788/ 1781
2	1171/ 1109	2113/ 1174	1954/ 1776	2016/ 2000	1654/ 2033	1461/ 1192	1426/ 1607	1426/ 1728
3	1226/ 1232	1382/ 1980	2038/ 1274	1920/ 1879	1661/ 1327	1602/ 1725	1709/ 1560	1901/ 1728
4	1003/ 1131	2366/ 1260	2230/ 1781	2040/ 2106	2132/ 1656	1944/ 2060	1730/ 1394	1817/ 1710
5	1275/ 1157	1718/ 2050	2110/ 1944	2192/ 2166	1809/ 1430	1598/ 2121	1718/ 1741	1588/ 1805
6	1068/ 1075	1330/ 1302	1310/ 1848	1692/ 2057	1548/ 2324	1036/ 1669	1619/ 1584	1778/ 1546
7	1201/ 1142	1675/ 1500	2030/ 2020	2059/ 2100	1768/ 1520	1632/ 1312	1302/ 1675	1865/ 1508
8	1056/ 1053	1980/ 1658	2041/ 1995	1386/ 1979	1960/ 1620	1654/ 1601	1210/ 1836	1463/ 1676
9	1118/ 1169	1560/ 1860	1931/ 1932	2040/ 2136	1824/ 1263	1892/ 1518	1950/ 1693	1903/ 1768
10	1242/ 1150	2654/ 1602	1870/ 1800	1780/ 2218	1766/ 1756	1711/ 1380	1673/ 1782	- / 1644
11	1229/ 440	1462/ 1984	2280/ 1888	1669/ 2398	1899/ 1789	1568/ 1560	1728/ 1918	1470/ 1538
12	1232/ 2568	1476/ 1768	2020/ 1880	1884/ 1866	1848/ 1919	1781/ 1235	1770/ 1710	1427/ 1793
13	1248/ 1250	1262/ 1892	1736/ 2036	1814/ 1788	1610/ 1622	1673/ 1394	1717/ 1818	1584/ 1568
14	1357/ 1034	1904/ 2025	2009/ 1997	2030/ 2525	1673/ 1241	1620/ 1318	1547/ 1723	1110/ 1591
15	1487/ 1100	1968/ 2035	1970/ 1754	2226/ 2161	1936/ 1710	1652/ 1155	1746/ 1938	2165/ 1732
16	1322/ 1076	1456/ 1843	1931/ 2171	2462/ 1863	1737/ 1420	1744/ 1335	1525/ 1750	1498/ 1624
17	1499/ 1141	1673/ 1554	2083/ 1844	2052/ 2160	1861/ 1897	1792/ 1529	1766/ 1726	1856/ 1872
18	1359/ 1090	1966/ 1342	2049/ 1879	1819/ 2060	1772/ 1672	1766/ 1708	1615/ 1531	1824/ 1763
$\bar{x}$	1232/ 1175	1764/ 1681	1983/ 1871	1950/ 2096	1784/ 1630	1679/ 1521	1636/ 1700	1674/ 1688
SD	139/ 389	371/ 296	208/ 184	241/ 190	144/ 302	219/ 270	179/ 137	257/ 106

4. Diskussion

4.1. Plasma-Harnsäurekonzentration

Die vorliegenden Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren, die ebenfalls eine purinfreie Formeldiät und Ribonukleinsäure als Purinzulage verwandten. Ein Vergleich der Versuchsbedingungen und der gewonnenen Ergebnisse ist in Tab. 10 angestellt.

Die gegenüber früheren Untersuchungen höhere Plasma-Harnsäurekonzentration unter Normalkost kann auf den vermehrten Fleischgenuß unserer Versuchspersonen an den Tagen vor den Diätperioden zurückgeführt werden.

Etwas niedriger als bei vergleichbaren Untersuchungen blieb der Anstieg der Plasma-Harnsäurekonzentration unter RNS, obwohl die durchschnittliche RNS-Dosis mit 4,35 g/d etwas höher lag als in jenen Untersuchungen (4,0 g/d). Da die Form der Verabreichung (Verteilung der Tagesdosis auf mehrere Einzeldosen pro Versuchsperson) zumindest bei ZÖLLNER und GRÖBNER (1970) gleich war, kommen als Ursache für diesen Unterschied wohl eher interindividuelle Schwankungen in Frage als systematische Unterschiede der Versuchsdurchführung.

Da in der vorliegenden Untersuchung höhere Allopurinoldosen verwendet wurden als von anderen Autoren (250 mg /m² entsprachen durchschnittlich 467 mg, 500 mg/m² entsprachen im Mittel 948 mg), war der Abfall der Plasma-Harnsäurekonzentrationen unter Allopurinol erwartungsgemäß höher als bei anderen Untersuchungen.

Anhand der vorliegenden Zahlenwerte läßt sich die Wirksamkeit einer purinfreien Formeldiät zur Senkung des Plasma-Harnsäurespiegels im Vergleich zur Wirkung einer Allopurinolmedikation unter hoher exogener Purinzufuhr beurteilen:

Autoren	ZÖLLNER, 1963	WASLIE et al., 1968	ZÖLLNER u. GRÜBNER, 1970	ZÖLLNER et al., 1972	KOCH, Diss. 1983				Eigene Ergebnisse
Zahl der Ver- suchspersonen	119 ♀ 265 ♂	5	5	5	4	4	4	5	4
Plasma-HS-Konz. unter Normalkost (mg/100 ml)	4,05 (♀) 4,66 (♂)			4,64	4,6				4,94
Diatform		Formel- diät	purinarm, purin-N 410mg/d	Formel- diät	Formel- diät				Formel- diät
Zahl der Tage unter Diät ohne Allopurinol			10	10	10				10
Plasma-HS-Konz. unter Diät (mg/100 ml)			3,86	3,25	3,54				3,53
Allopurinol (mg/d)			400		250/mg/500/mg/125/mg/375/mg/250/mg/500/mg				250/mg/500/mg
Zahl der Tage unter Diät + Allopurinol			10		8				8
Plasma-HS-Konz. unter Diät + Allopurinol (mg/100 ml)			2,19		1,9	1,6	2,6	1,75	1,82
RNS (g/d)		4,0	4,0	4,0					4,0/1,73 m ² $\bar{x} = 4,35$
Zahl der Tage unter RNS ohne Allopurinol			8	8-12					10
Plasma-HS-Konz. unter RNS (mg/100 ml)		7,7	6,97	7,60					6,51
Allopurinol (mg/d)			400						250/mg/500/mg
Zahl der Tage unter RNS + Allopurinol			10						$\bar{x} = 467$ $\bar{x} = 948$
Plasma-HS-Konz. unter RNS + Allopurinol (mg/100 ml)			3,16						8
									3,60
									2,52

Tabelle 10 : Vergleich der Untersuchungen verschiedener Autoren über die Plasma-Harnsäurekonzentration

Bei einer Allopurinoldosis von 250 mg/m^2 unter gleichzeitiger Zufuhr von RNS (4 g/1,73 m^2) sinkt die Plasma-Harnsäurekonzentration auf etwa den gleichen Wert ($3,60 \text{ mg/100 ml}$) wie unter purinfreier Diät ohne Medikation. Bei einer Dosis von 500 mg/m^2 ist die Senkung des Harnsäurespiegels noch erheblich stärker (auf $2,52 \text{ mg/100 ml}$). Als pathologisch werden Harnsäurespiegel über $6,5 \text{ mg/100 ml}$ angesehen (ZÖLLNER, 1963). Somit ist zur Erreichung niedriger Plasma-Harnsäurekonzentrationen die Einhaltung einer purinfreien Diät nicht notwendig, sofern Allopurinol zur Behandlung gegeben wird. Der dargestellte Sachverhalt gilt umso mehr, als unsere Versuche unter einer unnatürlich hohen Purinbelastung durchgeführt wurden. Die Purinaufnahme unter Normalkost entspricht nach ZÖLLNER et al. (1972) etwa $0,5$ bis $1,5 \text{ g RNS/d}$.

Die Arbeit von ZÖLLNER et al. (1972) erbrachte, daß zwischen exogener RNS-Zufuhr und Plasma-Harnsäurekonzentration ein linearer Zusammenhang besteht, zumindest im Dosisbereich von 0 bis $4,0 \text{ g RNS/d}$. Unter dieser Voraussetzung lassen sich unsere Ergebnisse als Regressionsgerade darstellen (s. Abb. 14). Der Zusammenhang zwischen RNS-Zufuhr in g/d und Plasma-Harnsäurekonzentration ([HS]) ist dann:

$[\text{HS}] = y = 3,53 + 0,69x \quad (x = \text{RNS in g/d})$
--

Als Grundlage für die Berechnung dieser Formel dienen die Durchschnittswerte der Plasma-Harnsäurekonzentration von $3,53 \text{ mg/100 ml}$ unter purinfreier Formeldiät und von $6,51 \text{ mg/100 ml}$ bei RNS-Zulage von durchschnittlich $4,35 \text{ g/d}$.

Setzt man die unter Normalkost ermittelten Werte der Plasma-Harnsäurekonzentration ein, so ergibt sich für die Versuchspersonen eine durchschnittliche Purinaufnahme, die etwa 2 g RNS/d entspricht. Dieser relativ hohe Wert kann durch die bereits erwähnte fleischreiche Kost der Versuchspersonen vor Beginn der Diät erklärt werden.

Bei der von ZÖLLNER et al. (1972) durchgeführten Untersuchung ergab sich zwischen RNS-Zufuhr und Plasma-Harnsäurekonzentration folgende Beziehung:

$$[HS] = y = 3,25 + 0,9x \quad (x = \text{RNS in g/d})$$

Aufgrund der gleichen Methodik beider Untersuchungen sind die Formeln vergleichbar. Wir fanden somit einen etwas geringeren Einfluß der RNS-Zufuhr auf die Plasma-Harnsäurekonzentration als ZÖLLNER et al. (1972).

Da in der vorliegenden Arbeit unterschiedliche Dosen von Allopurinol gegeben wurden, läßt sich der Verlauf der Dosis-Wirkungsbeziehung mit und ohne Zulage von RNS annähernd beschreiben. In Tab. 11 und Abb. 15 sind die eigenen Ergebnisse mit denjenigen von KOCH (1983) verglichen, die mit Hilfe der gleichen Methodik erarbeitet wurden. Bei dieser Untersuchung wurde lediglich purinfreie Formeldiät verwendet, außer den von uns verabreichten Dosen Allopurinol jedoch zusätzlich an jeweils 4 Versuchspersonen 125 und 375 mg/m² verabreicht. Die Ergebnisse für 250 und 500 mg/m² unter Formeldiät allein stimmen sehr gut überein.

Tabelle 11 : Senkung der Plasma-Harnsäurekonzentration durch Allopurinol unter purinfreier Formeldiät und unter Formeldiät + RNS; Vergleich mit der Untersuchung von KOCH (1983). Angegeben sind die unter Allopurinol erreichten Werte als Prozent der Ausgangswerte

Allopurinol-dosis (mg/m ²)	Formeldiät allein		Formeldiät + RNS
	KOCH, 1983	eigene Ergebnisse	eigene Ergebnisse
125	73 (65-87)		
250	59 (52-74)	52,5 (51-55)	52 (46-61)
375	48 (44-50)		
500	46 (36-58)	45 (40-52)	42 (36-47)

Vergleicht man unsere Ergebnisse mit und ohne RNS-Zulage, so zeigt sich, daß die prozentuale Senkung der Plasma-Harnsäure bei einer bestimmten Allopurinoldosis nahezu identisch ist. Das heißt, bei hoher Purinzufuhr senkt Allopurinol die Plasma-Harnsäure besser als unter purinarmer oder purinfreier Diät. Dabei spielt wahrscheinlich der von ZÖLLNER und GRÜBNER (1970) diskutierte Purinverlust über den Darm unter Allopurinolbehandlung eine wichtige Rolle.

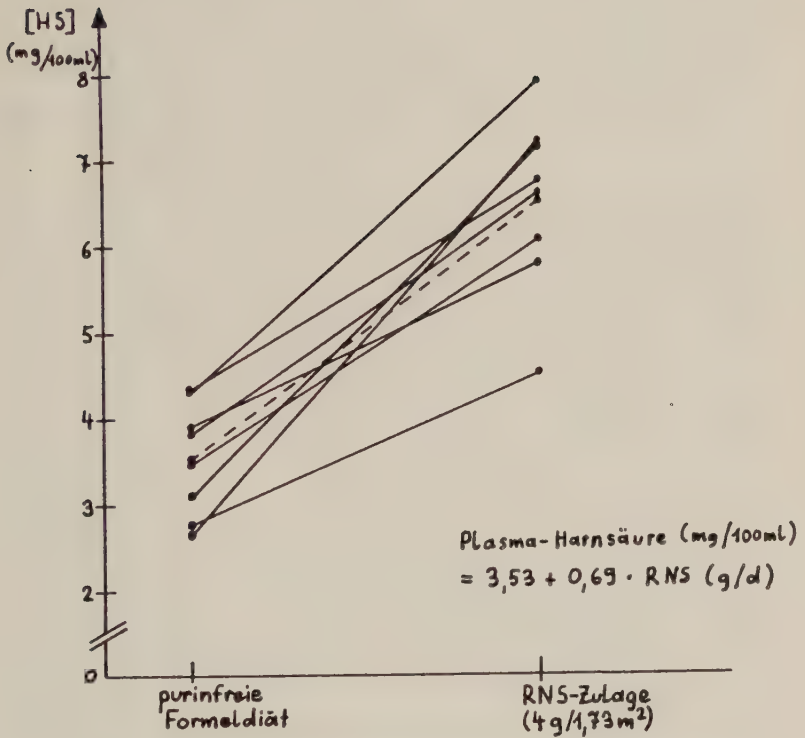


Abbildung 14: Anstieg der Plasma-Harnsäurekonzentration der einzelnen Versuchspersonen sowie Mittelwert sämtlicher Versuchspersonen (durchbrochene Linie) bei täglicher Zulage von 4 g RNS/1,73 m² zur purinfreien Formeldiät. Die Formel stellt die Abhängigkeit der Plasma-Harnsäurekonzentration von der RNS-Dosis (in g/d) dar.

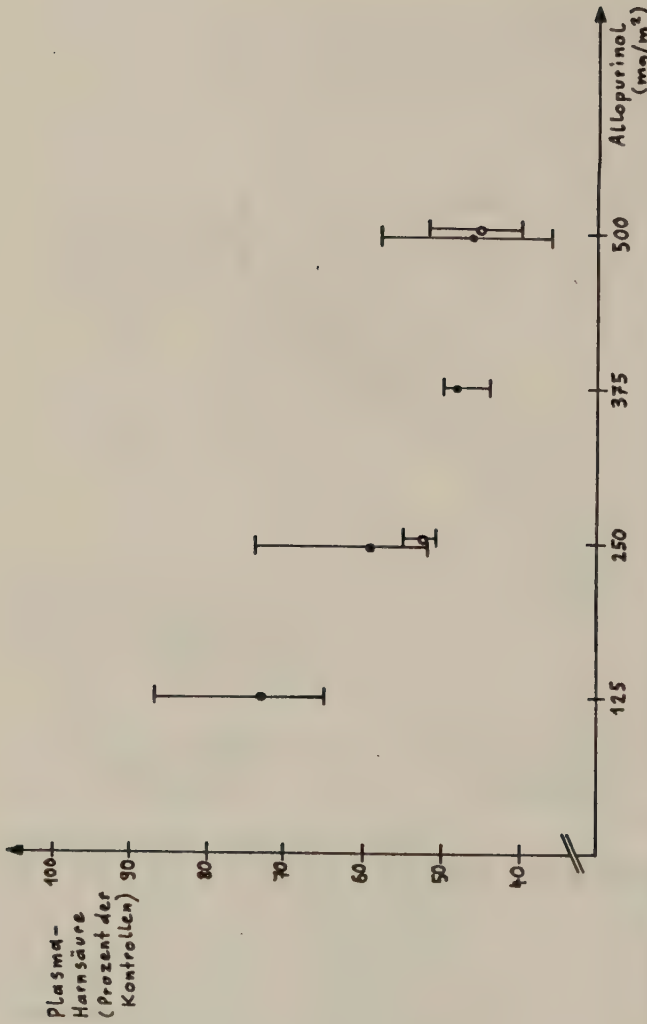


Abbildung 15: Dosisabhängigkeit der Wirkung von Allopurinol auf die Plasma-Harnsäurekonzentration unter purinfreier Formeldiät (Mittelwerte mit Schwankungsbereich)

• Werte von KOCH (1983) o Eigene Ergebnisse

In unserer Untersuchung wurde auch die tägliche renale Harnsäureausscheidung jeder Versuchsperson bestimmt (vgl. SÜMMANN, 1985). Auch hier ergab sich für die verschiedenen Versuchsphasen jeweils ein steady state. Aus diesen Werten und den Werten der Plasma-Harnsäurekonzentration im steady state läßt sich die Harnsäure-Clearance der Versuchspersonen errechnen (vgl. Tab. 12).

Unter Normalkost ergab sich bei den Versuchspersonen der Gruppe I eine überdurchschnittlich hohe Harnsäure-Clearance von 11,36 ml/min, unter purinfreier Formeldiät und Gabe von RNS (4 g/1,73 m²) sank dieser Wert auf 8,64 ml/min. Dagegen lag die durchschnittliche Harnsäure-Clearance bei den Versuchspersonen der Gruppe II unter Normalkost mit 8,66 ml/min im Normbereich, hier erfolgte unter Formeldiät und Gabe von RNS erwartungsgemäß ein Anstieg, nämlich auf 10,18 ml/min.

Beim Übergang von Normalkost auf Formeldiät sank die Harnsäure-Clearance in beiden Versuchsgruppen ab, bei Gruppe I von 11,36 auf 7,77 ml/min, bei Gruppe II von 8,66 auf 6,69 ml/min. Dies war aufgrund der verminderten Plasma-Harnsäurekonzentration bei gesunden Personen zu erwarten.

Unter Zugabe von Allopurinol zur purinfreien Formeldiät zeigte sich in beiden Versuchsgruppen ein Anstieg der Harnsäure-Clearance, bei Gruppe I von 7,77 auf 9,46 ml/min, bei Gruppe II von 6,69 auf 7,85 ml/min. Hier wäre bei Gesunden aufgrund der weiteren Verminderung der Plasma-Harnsäurekonzentration ein Abfall zu erwarten. Der Anstieg der Harnsäure-Clearance erklärt sich aus der urikosurischen Wirkung der Orotsäureausscheidung, die unter Allopurinol erhöht ist.

Versuchs- periode	Gruppe I (250 mg Allopurinol/m ²)				Gruppe II (500 mg Allopurinol/m ²)				$\bar{x}$ (I+II)
	Diät/ Allopurinol	Plasma- HS-Konz. (mg/100ml)	renale HS- Ausscheidung (mg/d)	HS- Clearance (ml/min)	Plasma- HS-Konz. (mg/100ml)	renale HS- Ausscheidung (mg/d)	HS- Clearance (ml/min)	HS- Clearance (ml/min)	
Vor- periode	Normalkost	4,61	754	11,36	4,69	585	8,66	10,01	
1. Versuchs- periode	Formeldiät allein	3,46	387	7,77	3,60	347	6,69	7,23	
	Formeldiät+ Allopurinol	1,82	248	9,46	1,61	182	7,85		
2. Versuchs- periode	Formeldiät + RNS	6,92	861	8,64	6,09	893	10,18	9,41	
	Formeldiät + RNS + Allopurinol	3,60	408	7,87	2,52	284	7,83		

Tabelle 12 : Harnsäure-Clearance in den verschiedenen Versuchsphasen, Berechnung jeweils aus den Werten des steady state (Durchschnittswerte von je 4 Versuchspersonen mit gleicher Allopurinoldosis. Ermittlung der Harnsäure-Clearance unter Normalkost aus der renalen Harnsäureausscheidung der Tage -3 bis -1 und der Plasma-Harnsäurekonzentration zum Zeitpunkt 0 der 1. Versuchsperiode. HS = Harnsäure)

Unter zusätzlicher Gabe von Allopurinol zur purinfreien Formeldiät und RNS (4 g/1,73 m²) tritt ein erheblicher Abfall der Plasma-Harnsäurekonzentration auf. Erwartungsgemäß müßte auch die Harnsäure-Clearance stark abnehmen. Die allopurinol-bedingte Orotazidurie ist durch die RNS-Zulage vermindert, so daß die urikosurische Wirkung der Orotsäureausscheidung nur gering ist. Aus diesem Grund ist der Abfall der Harnsäure-Clearance bei Zugabe von Allopurinol in diesem Fall durch die Orotazidurie nur leicht abgeschwächt: bei Gruppe I Abfall von 8,64 auf 7,87 ml/min, bei Gruppe II Abfall von 10,18 auf 7,83 ml/min.

4.2. Renale Orotsäureausscheidung

Die Zunahme der renalen Orotsäureausscheidung bei Allopurinolmedikation wurde 1970 von FOX et al. beschrieben. ZÖLLNER und GRÖBNER (1971) fanden einen Rückgang der allopurinol-induzierten Orotazidurie nach Zulage von Ribonukleinsäure zu einer purinfreien Formeldiät.

Wie auch in den Untersuchungen anderer Autoren blieb bei unseren Versuchspersonen die durchschnittliche renale Orotsäureausscheidung an allen Tagen ohne Allopurinolgabe unter 2 mg/d. Aufgrund unserer höheren Allopurinoldosis erreichte die renale Orotsäureausscheidung unter purinfreier Diät im Vergleich zu anderen Untersuchungen höhere Werte (vgl. ZÖLLNER und GRÖBNER, 1971). Unter RNS-Zulage sank die Orotsäureausscheidung ab, sie lag jedoch bei unseren Versuchspersonen trotz etwas höherer RNS-Zufuhr (durchschnittlich 4,35 g/d) über der von anderen Autoren gefundenen (ZÖLLNER und GRÖBNER, 1971; ZÖLLNER et al., 1975; MASMER, 1981).

Autoren	ZÜLLNER u. GROBNER, 1971	ZÜLLNER et al., 1975	WAGNER, 1981	KOCH, 1983				Eigene Ergebnisse
Zahl der Versuchspersonen	4	7	7	4	4	5	4	4
Diaetform	Purin-N ≤ 10 mg/d	Formel- diaet	Formel- diaet	Formeldiaet				Formeldiaet
Allopurinol (mg/m ² .d)			$\bar{x}=1,78/m^2$	250/m ²	500/m ²	125/m ²	375/m ²	250/m ² 500/m ²
Orotsäureaensch. an allen Tagen ohne Allopurinol (mg/d)	400	400	300	$\bar{x}=446$	$\bar{x}=893$	$\bar{x}=219$	$\bar{x}=681$	$\bar{x}=467$ $\bar{x}=948$
Zahl der Tage unter Diaet + Allopurinol	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2				≤ 2
Orotsäureaensch. unter Diaet + Allo- purinol (mg/d)	ca. 21					8		8
RNS (g/m ² .d)			$\bar{x}=1,18/m^2$	37 (18- 74)	64 (34- 96)	11 (8- 16)	43 (33- 58)	17,5 (12,6- 21,1) 30,9 (19,0- 40,4)
RNS (g/d)	4	4	2,0					2,31/m ² $\bar{x}=4,35$
Zahl der Tage unter RNS + Allopurinol	9	10	9					8 8
Orotsäureaensch. unter RNS + Allo- purinol (mg/d)	4,0	3,5	3,9 (2,4-4,5)					8,0 (5,4- 10,5) 14,3 (8,2- 21,1)

Tabelle 13 : Renale Orotsäureausscheidung unter Allopurinolbehandlung mit / ohne gleichzeitige RNS-Zufuhr. Ermittlung des steady state jeweils als Durchschnittswert der Tage 11 bis 18 jeder Versuchsperiode, da die renale Orotsäureausscheidung an diesen Tagen etwa gleich blieb. Vergleich der eigenen Ergebnisse mit früheren Untersuchungen

Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit den Untersuchungen anderer Autoren ist dann sinnvoll, wenn diese ebenfalls von einer purinfreien Diät ausgingen und Ribonukleinsäure als Purin- und Pyrimidinquelle verwendeten. Hierbei muß angemerkt werden, daß die von uns verwandte Formeldiät zwar purinfrei, nicht aber pyrimidinfrei ist, da das enthaltene Milchpulver Orotsäure in einer Menge von ca. 60 mg/100 g enthält. Eine Aufstellung vergleichbarer Meßergebnisse aus verschiedenen Untersuchungen findet sich in Tab. 13.

In unserer Arbeit wurden zwei verschiedene Allopurinoldosen (jeweils auf die Körperoberfläche bezogen) verabreicht, so daß sich eine Dosis-Wirkungsbeziehung der allopurinol-induzierten Orotazidurie abschätzen läßt. Hierbei ergab sich sowohl unter purinfreier Formeldiät als auch unter RNS-Zulage eine annähernd lineare Beziehung. Auch die Untersuchung von KOCH (1983), die im gleichen Labor mit der gleichen Methode durchgeführt worden war, ergab im Dosisbereich von 125 mg/m^2 bis 500 mg/m^2 unter Formeldiät eine annähernd lineare Beziehung, allerdings mit höheren Absolutwerten (vgl. Tab. 13 und Abb. 16).

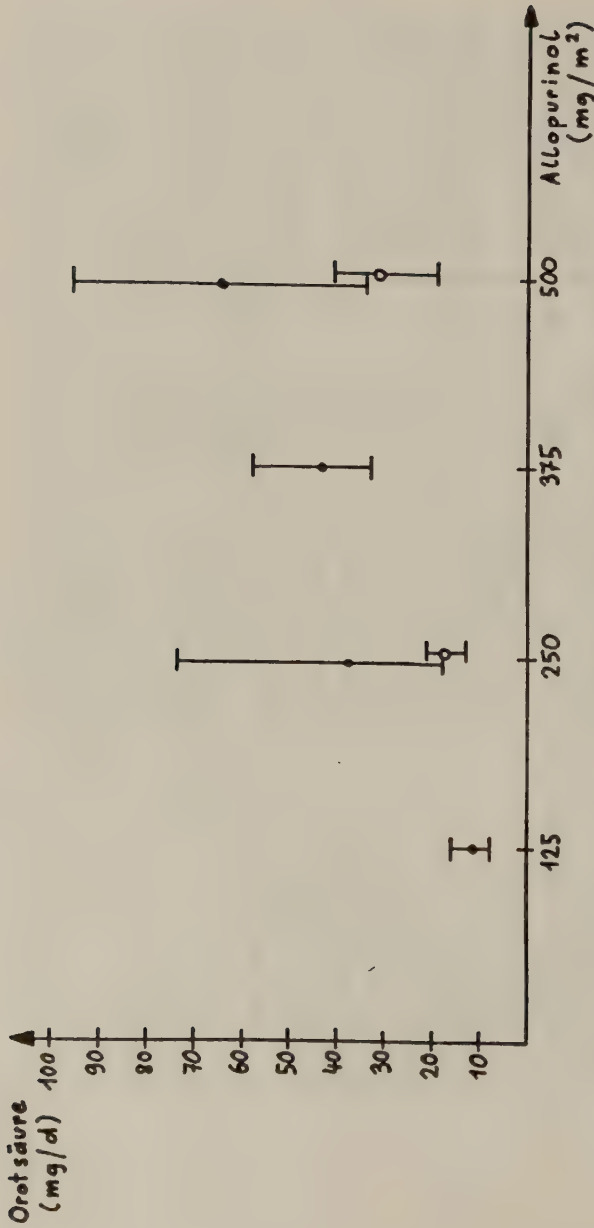


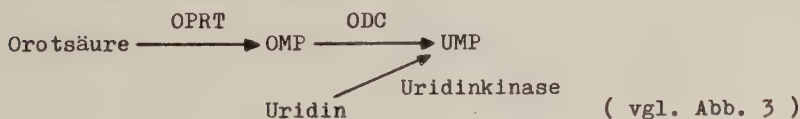
Abbildung 16: Dosisabhängiger Anstieg der renalen Orotsäureausscheidung bei Allopurinolbehandlung unter purinfreier Formeldiät (MiHelwerte mit Schwankungsbereich) • Ergebnisse von KOCH (1983) o Eigene Ergebnisse

Die Hemmung der allopurinol-induzierten Orotazidurie durch RNS-Zufuhr war im von uns untersuchten Dosisbereich nicht von der Allopurinoldosis abhängig. Dies veranschaulicht Tab. 14.

Tabelle 14 : Abfall der allopurinol-induzierten Orotazidurie bei Zulage von RNS (4 g/1,73 m²) zur Formeldiät

Allopurinol-dosis (mg/m ²)	renale Orotsäureausscheidung (mg/d)		Abfall
	purinfreie Diät	RNS-Zulage	
250	17,5	8,0	54 %
500	30,9	14,4	53 %

Die Schwankungen dieser RNS-bedingten Hemmung der Orotazidurie waren bei den Versuchspersonen allerdings so hoch (Versuchsgruppe I: 21% bis 70%, Gruppe II: 43% bis 68%), daß eine klare Gesetzmäßigkeit nicht erkannt werden kann. Immerhin erscheint es vorstellbar, daß eine verstärkte Hemmung der Pyrimidinsynthese (durch Erhöhung der Allopurinoldosis) auch eine verstärkte Utilisation exogener Pyrimidine zur Folge hat. Da RNS die Pyrimidinnukleotide UMP und CMP enthält und diese vermutlich ebenso wie die Purinnukleotide erst nach Abspaltung des Phosphats als Nukleoside resorbiert werden, kann Uridin mit Hilfe der Uridinkinase die Verminderung der UMP-Synthese auf dem Wege



umgehen. Die erfolgreiche Behandlung der hereditären Orotazidurie mit Uridin (BECROFT und PHILLIPS, 1965) zeigt, daß dieser Weg in vivo von großer Bedeutung ist.

Wie FOX et al. (1970) sowie KELLEY und BEARDMORE (1970) zeigten, läßt sich die allopurinol-induzierte Orotazidurie auf eine Hemmung der Orotidyl-Decarboxylase (ODC) durch Allopurinol-Ribonukleotid und Xanthosin-5'- Monophosphat zurückführen. Die Pyrimidinsynthese wird auf der Stufe von Orotidin-5'-Monophosphat gehemmt, so daß sich dieses und als Folge der erhöhten Endproduktkonzentration auch Orotsäure vor dem Enzymblock anreichern. Hieraus resultiert die vermehrte Ausscheidung beider Metabolite. ZÖLLNER und GRÖBNER (1971) fanden, daß exogene (oral zugeführte) Ribonukleinsäure den allopurinol-induzierten Anstieg der renalen Orotsäureausscheidung vermindert. Hierfür werden zwei verschiedene Mechanismen diskutiert: Zum einen werde die Pyrimidinsynthese durch Zufuhr von Pyrimidinderivaten gehemmt; hierfür spricht die Beobachtung, daß bei hereditärer Orotazidurie die renale Orotsäureausscheidung durch Zufuhr von Uridin oder dessen Nukleotid gesenkt werden kann. Eine andere Hypothese erklärt die Senkung der allopurinol-induzierten Orotazidurie mit einer verminderten Bildung von Allopurinol-Ribonukleotid und Xanthosin-5'-Monophosphat, die beide die ODC hemmen. Da die natürlich vorkommenden Basen im Vergleich zu Allopurinol und auch XMP eine höhere Affinität zu den Phosphoribosyltransferasen zeigen, verbrauchen die aus RNS freigesetzten Basen möglicherweise PRPP, das dann nicht mehr für die Bildung von Allopurinol-Ribonukleotid und XMP zur Verfügung steht (HUGULEY et al., 1959; BECROFT und PHILLIPS, 1965; ZÖLLNER und GRÖBNER, 1971). Die von uns gewonnenen Meßergebnisse sind mit beiden Hypothesen vereinbar. Ob die exogen zugeführte Orotsäure, die im Milchpulver der von verschiedenen Autoren verwendeten Formeldiät enthalten war (vgl. Tab. 13), die renale Orotsäureausscheidung direkt erhöht oder durch Hemmung der Pyrimidin-Biosynthese vermindert (s. o.), kann nicht beurteilt werden. Dies geht als systematischer Fehler in alle in Tab. 13 genannten Untersuchungen ein.

5. Zusammenfassung

Unter standardisierten Ernährungsbedingungen (purinfreie, isoenergetische Formeldiät) wurde die Dosis-Wirkungsbeziehung von Allopurinol ohne und mit gleichzeitiger Zufuhr von Ribonukleinsäure untersucht. Die Dosierung erfolgte nach der Körperoberfläche.

Der Versuch war aufgeteilt in zwei Perioden zu je 18 Tagen (purinfreie Diät bzw. purinfreie Diät + RNS). An den Tagen 11 bis 18 beider Perioden erhielten die Versuchspersonen Allopurinol in einer täglichen Einzeldosis von 250 (Gruppe I) bzw. 500 mg/m² Körperoberfläche (Gruppe II). Es wurden die Plasma-Harnsäurekonzentration sowie die renale Orotsäure- und Kreatininausscheidung bestimmt.

Unter Formeldiät sank der Plasma-Harnsäurespiegel ab, bei exogener Purinzufuhr (4 g RNS/1,73 m² Körperoberfläche) stieg er über den oberen Grenzwert von 6,5 mg/100 ml an. Unter der Annahme einer linearen Beziehung zwischen Plasma-Harnsäure und RNS-Zufuhr ergab sich ein Anstieg der Plasma-Harnsäure von 0,69 mg/100 ml pro g RNS.

Allopurinol bewirkte eine dosisabhängige Senkung der Plasma-Harnsäurekonzentration. Unsere Untersuchungen ergaben, daß Allopurinol bei ausreichender Dosierung zur Senkung des Plasma-Harnsäurespiegels wirksamer ist als die Einhaltung einer purinfreien Diät. Der prozentuale Abfall war mit und ohne RNS-Zulage etwa gleich groß, das heißt, gleiche Dosen von Allopurinol senkten bei hohen Plasma-Harnsäurespiegeln diese besser als bei niedrigen Ausgangswerten.

Die durchschnittliche renale Orotsäureausscheidung unserer Versuchspersonen blieb an allen Tagen ohne Allopurinolgabe unter der Nachweisgrenze von 2 mg/d. Bei Verabreichung von Allopurinol erfolgte ein dosisabhängiger Anstieg der Orotazidurie, der bei gleichzeitiger Einnahme von RNS jedoch um etwa die Hälfte abnahm.

6. Literaturverzeichnis

- Beardmore, T.D., Fox, I.H., Kelley, W.N.: Effect of allopurinol on pyrimidine metabolism in the Lesch-Nyhan-Syndrome Lancet II, 830 (1970)
- Beardmore, T.D., Kelley, W.N.: Mechanism of allopurinol-mediated inhibition of pyrimidine biosynthesis J. Lab. Clin. Med. 78, 696 (1971)
- Becroft, D.M.O., Phillips, L.I.: Hereditary orotic aciduria and megaloblastic anemia: A second case, with response to uridine Brit. Med. J. I, 547 (1965)
- Boothby, Du Bois : Standardwerte des Grundumsatzes. In: Geigy, J.R., Pharma AG (Hrsg.): Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Basel (1968), S. 536
- Gaskey, C.T., Ashton, D.M., Wyngaarden, G.B.: Enzymology of feedback inhibition of glutamine-phosphoribosylpyrophosphate-amidotransferase by purinribonucleotides J. Biol. Chem. 239, 2570 (1964)
- Delbarre, F., Auscher, C.: Traitement de la goutte par l'acide uracil-6-carboxylique et ses dérivés La Nouvelle Presse Médicale 37, 1765 (1963)
- Du Bois, D., Du Bois, E.F.: Nomogramm zur Bestimmung der Körperoberfläche. In: Geigy, J.R., Pharma AG (Hrsg.): Wissenschaftliche Tabellen Geigy Basel (1968), S. 533
- Elion, G.B., Callahan, S.W., Hitchings, G.H., Rundles, R.W., Laszlo, J.: Experimental, clinical and metabolic studies of the thiopurines Cancer Chemother. Reports 16,197 (1962)

- Elion, G.B., Kovensky, A.,
Hitchings, G.H.:
Metabolic studies of allopurinol, an
inhibitor of xanthine oxidase
Biochem. Pharmacol. 15, 863 (1966)
- Fox, I.H., Wyngaarden, G.B.,
Kelley, W.N.:
Depletion of erythrocyte phosphoribo-
sypyrophosphate in man, a newly ob-
served effect of allopurinol
New Engl. J. Med. 283, 1177 (1970)
- Fox, R.M., Royse-Smith, D.,
O'Sullivan, W.J.:
Orotidinuria induced by allopurinol
Science 168, 861 (1970)
- Fox, R.M., Wood, M.H.,
O'Sullivan, W.J.:
Studies of the coordinate activity
and lability of orotidylate phospho-
ribosyltransferase and decarboxylase
in human erythrocytes and the effect
of allopurinol administration
J. Clin. Invest. 60, 1050 (1971)
- Gamp, A., Knick, B.,
Schilling, P.:
Behandlung der chronischen Gicht
durch Hemmung der Harnsäurebildung
mit Allopurinol
Med. Klinik 61, 1791 (1966)
- Gröbner, W., Zöllner, N.:
Zur Beeinflussung des Purin- und Pyri-
midinstoffwechsels durch Allopurinol
Klin. Wochenschr. 53, 255 (1975a)
- Gröbner, W., Zöllner, N.:
Störungen des menschlichen Pyrimidin-
stoffwechsels
Münchn. Med. Wochenschr. 117, 1453
(1975b)
- Holmes, E.W., McDonald, J.A.,
McCord, J.M., Wyngaarden,
J.B., Kelley, W.N.:
Human glutamine phosphoribosylpyro-
phosphate amidotransferase: kinetic
and regulatory properties
J. Biol. Chem. 248, 144 (1973)

- Huguley, C.M., Bain, J.A., Rivers, S.L., Scoggins, R.B.: Refractory megaloblastic anemia associated with excretion of orotic acid
Blood 14, 615 (1959)
- Kelley, W.N., Rosenbloom, F.M., Miller, J., Seegmiller, J.E.: An enzymatic basis for variation in response to allopurinol: Hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase-deficiency
New Engl. J. Med. 278, 287 (1968)
- Kelley, W.N., Beardmore, T.D.: Allopurinol: alteration in pyrimidine metabolism in man
Science 169, 388 (1970)
- Kelley, W.N., Wyngaarden, J.B.: Effects of dietary purine restriction, allopurinol and oxipurinol on the urinary excretion of ultraviolet-absorbing compounds
Clin. Chem. 16, 707 (1970a)
- Kelley, W.N., Wyngaarden, J.B.: Effects of allopurinol and oxipurinol on purine synthesis in cultured human cells
J. Clin. Invest. 49, 602 (1970b)
- Kelley, W.N., Gröbner, W., Holmes, E.: Current concepts in the pathogenesis of hyperuricemia
Metabolism 22, 939 (1973)
- Koch, I.: Die Beeinflussung von Parametern des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels durch steigende Dosen von Allopurinol unter einer purinfreien, isoenergetischen Formeldiät
Diss., München (1983)
- Krenitsky, T.A., Elion, G.B., Strelitz, R.A., Hitchings, G.H.: Ribonucleosides of allopurinol and oxo-allopurinol
J. Biol. Chem. 242, 2675 (1967)

- Löffler, G.: Stoffwechsel der Purine und Pyrimidine. In: Harper, H.A., Löffler, G., Petrides, P.E., Weiss, L. (Hrsg.): Physiologische Chemie 3.Aufl. Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo (1985), S.475
- Löffler, W.: Harnsäurekonzentration in Serum und Geweben. In: Zöllner, N. (Hrsg.): Hyperurikämie und Gicht, Bd. I Berlin-Heidelberg (1980), S.49
- Löffler, W., Gröbner, W., Wolfram, G., Zöllner, N.: Die endogene Harnsäuresynthese des Menschen
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 89, 679 (1983)
- McCollister, R.J., Gilbert, W.R., Ashton, D.M., Wyngaarden, J.B.: Pseudofeedback inhibition of purine synthesis by 6-mercaptopurine-ribonucleotide and other purine-analogues
J. Biol. Chem. 239, 1560 (1964)
- Mikkelsen, W.M.: The epidemiology of hyperuricemia and gout. In: Zöllner, N., Gröbner, W. (Hrsg.): Handbuch der inneren Medizin, Bd. VII/3
Berlin-Heidelberg (1976), S.4
- Nugent, C.A., Tyler, F.H.: The renal excretion of uric acid in patients with gout and in nongouty subjects
J. Clin. Invest. 39, 1890 (1959)
- Phoon, W.H., Pincherle, G.: Blood uric acid in executives
Br. J. Ind. Med. 29, 334 (1972)
- Praetorius, E., Poulsen, H.: Enzymatic determination of uric acid with detailed directions
Scand. J. Lab. Invest. 5, 273 (1953)

- Rajalakshmi, S., Handschuhmacher, R.: Control of purine biosynthesis de novo by orotic acid in vivo and in vitro
Biochem. Biophys. Acta 155, 317 (1968)
- Rogers, L.E., Porter, F.S.: Hereditary orotic aciduria- a urinary screening test
Pediatrics 42, 423 (1968)
- Rundles, R.W., Wyngaarden, J.B., Hitchings, G.H., Elion, G.B., Silberman, H.R.: Effects of a xanthine oxidase inhibitor on thiopurine metabolism hyperuricemia and gout
Trans. Ass. Amer. Physicians 76, 126 (1963)
- Rundles, R.W.: Metabolic effects of allopurinol and allo-xanthine
Ann. Rheum. Dis. 25, 615 (1966)
- Seegmiller, J.E., Grayzel, A.I., Laster, L., Liddle, L.: Uric acid production in gout
J. Clin. Invest. 40, 1304 (1961)
- Smith, L.H.: Pyrimidine metabolism in man
New Engl. J. Med. 288, 764 (1973)
- Steele, T.H.: Urate secretion in man - the pyrazinamide suppression test
Ann. Intern. Med. 79, 734 (1973)
- Sußmann, M.: Die dosisabhängige Wirkung von Allopurinol auf renale Harnsäure- und Oxipurinausscheidung unter oraler Purinzufuhr
Diss., München (1985)
- Waslien, C.J., Calloway, D.H., Margen, S.: Uric acid production in men fed graded amounts of egg protein and yeast nucleic acid
Amer. J. clin. Nutr. 21, 892 (1968)

- Wasmer, G.: Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Ciapilom sowie Allopurinol auf die Serumharnsäure sowie die Aktivitäten der ODC, HGPRT und APRT aus Erythrozyten
Diss., München (1981)
- Watts, R.W.E., Watts, J.W.M., Seegmiller, J.E.: Xanthine oxidase activity in human tissues and its inhibition by allopurinol
J. Lab. Clin. Med. 66, 188 (1965)
- Wyngaarden, J.B., Rundles, R.W., Metz, E.N.: Allopurinol in the treatment of gout
Ann. intern. Med. 62, 842 (1965)
- Wyngaarden, J.B., Kelley, W.N.: Gout. In: Stanbury, J.B., Wyngaarden, J.B., Fredricson, D.S., Goldskin, J.L., Brown, M.S. (Hrsg.): The metabolic basis of inherited disease
McGraw Hill, New York (1983), S.1043
- Yu, T.F., Gutman, A.B.: Ultrafiltrability of plasma urate in man
Proc. Soc. Exp. Biol. 84, 21 (1953)
- Zöllner, N.: Nucleinstoffwechsel. In: Zöllner, N. (Hrsg.): Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten
2.Aufl., Thieme, Stuttgart (1957)
- Zöllner, N.: Eine einfache Modifikation der enzymatischen Harnsäurebestimmung
Z. klin. Chem. klin. Biochem. 6, 178 (1963)
- Zöllner, N.: Die Behandlung der Gicht und der Uratnephrolithiasis mit Allopurinol
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 72, 782 (1967)

- Zöllner, N.: Das Wesen der Gicht. In: Zöllner, N. (Hrsg.): Hyperurikämie und Gicht, Bd. I
Berlin-Heidelberg (1980), S.4
- Zöllner, N., Griebisch, A.: Influence of various dietary purines on uric acid production. In: Urinary calculi. Proceedings of the Internat. Symp. on Renal Stone Research, Madrid 1972
Karger, Basel-New York (1973), S.84
- Zöllner, N., Griebisch, A., Gröbner, W.: Einfluß verschiedener Purine auf den Harnsäurestoffwechsel
Ernährungs-Umschau 3, 79 (1972)
- Zöllner, N., Gröbner, W.: Der unterschiedliche Einfluß von Allopurinol auf die endogene und exogene Uratquote
Europ. J. clin. Pharmacol. 3, 56 (1970)
- Zöllner, N., Gröbner, W.: Influence of oral ribonucleic acid on orotaciduria due to allopurinol administration
Z. ges. exp. Med. 156, 317 (1971)
- Zöllner, N., Janssen, A., Gröbner, W.: Partielle Aufhebung der Allopurinol-induzierten Orotazidurie durch Ribonukleotide
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 81, 1466 (1975)

Lebenslauf

Name: KUBRYK, Danylo

Geburtsdatum: 18. Dezember 1958

Geburtsort: München

Eltern: Kubryk, Wasyl, Journalist, und
Kubryk, Hilde, geb. Dürnhöfer

Schulen: 1965 - 1969 Grundschule an der Südlichen
Auffahrtsallee, München
1969 - 1978 Max Planck-Gymnasium München

Studium: 1978 - 1985 Medizinstudium an der Ludwig
Maximilians-Universität München
Praktisches Jahr:
Kreiskrankenhaus Starnberg, Chirurgie
Zentralklinikum Augsburg, Innere Medizin
Kinderklinik Augsburg, Pädiatrie

Approbation: 28. November 1985

